

SERUMTRYPTOPHANBESTIMMUNG
BEIM RIND.
DIE BEZIEHUNG
DIESER AMINOSÄURE
ZUM ZYKLUSGESCHEHEN

Mohamed Touny

Diss.
München
1986





Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Gynäkologischen und Ambulatorischen Tierklinik
der Universität München
Lehrstuhl: Prof. Dr. M. Rüsse

SERUMTRYPTOPHANBESTIMMUNG BEIM RIND.
DIE BEZIEHUNG DIESER AMINOSAURE ZUM ZYKLUSGESCHEHEN.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Mohamed Touny
aus
Ägypten

München 1986

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. H. Zucker

Referent: Prof. Dr. M. Rüsse

Korreferent: Prof. Dr. H.P. Jennissen

Tag der Promotion: 28. Februar 1986

Meiner Mutter und meiner
Nichte Abir

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
EINLEITUNG.....	1
LITERATUR.....	2
1. Die Aminosäure Tryptophan und ihr Stoffwechsel..	2
2. Allgemeine Wirkung des Tryptophans.....	10
3. Tryptophan als Vorläufer von Neurotransmittern..	13
4. Serotoninsynthese.....	18
5. Serotonin-Metabolismus.....	23
6. Wechselwirkung von Serotonin auf die Gonadotropinsekretion.....	25
MATERIAL UND METHODE.....	28
ERGEBNISSE.....	36
1. Endogener Tryptophanverlauf während des Zyklusgeschehens.....	36
2. Endogener Serum-Tryptophanspiegel nach PRIDspirale.....	41
3. Exogen beeinflusster Serumtryptophanspiegel nach Dauerinfusion von 4 Tagen.....	44
4. Tryptophanspiegel nach subkutaner L-Tryptophanapplikation.....	47
5. Die klinischen Symptome bei 6 Kühen nach 2maliger Infusion verschiedener Konzentrationen von 10 bis 60 g L-Tryptophan.....	49
6. Die klinischen Symptome nach L-Tryptophanapplikation während und nach der Entfernung einer PRID-Spirale.....	57

	Seite
DISKUSSION.....	58
ZUSAMMENFASSUNG.....	62
SUMMARY.....	63
LITERATURVERZEICHNIS.....	64
LEBENS LAUF	

EINLEITUNG

Die Aminosäure Tryptophan kann in reiner Form als Bestandteil der Nahrung wie ein Medikament zu wichtigen biochemischen Veränderungen führen und Gehirnfunktionen modifizieren. Aminosäuren dienen als Bausteine der Proteine. Daher fehlt Tryptophan nur in wenigen Nahrungsmitteln. Der Tryptophanspiegel im Gehirn ist nicht allein von dem im Blut zirkulierenden Tryptophangehalt abhängig, sondern auch vom Verhältnis des Tryptophans zu anderen großen neutralen Aminosäuren.

Es ist möglich, daß die Synthese und Freisetzung von Neurotransmittern durch die Applikation ihrer Vorstufen beschleunigt wird.

Die Verabreichung von Tryptophan ruft einen fördernden Einfluß auf die Aktivität der serotoninergen Neurone hervor. Von einigen Autoren wird über einen möglichen, die gonadotrope Hormonausschüttung blockierenden Effekt des Serotonins berichtet.

In der folgenden Arbeit wird versucht, die Aminosäure Tryptophan im Rinderserum zu bestimmen und ihre Bedeutung für die Fruchtbarkeit beim Rind zu untersuchen.

LITERATUR

1. Die Aminosäure Tryptophan und ihr Stoffwechsel

Die Aminosäuren des Blutplasmas entstammen teilweise der Nährstoffresorption; während der Verdauung steigt die Konzentration an Aminosäuren im Blutplasma an. Die Erneuerung der Proteine läuft in den verschiedenen Zellarten mit unterschiedlicher Geschwindigkeit ab, oder vollzieht sich aus der Neubildung von Aminosäuren. Eine Neubildung von Aminosäuren erfolgt vor allem in den Hepatozyten, die eine regulierende Wirkung bei der Bereitstellung von nichtessentiellen Aminosäuren für die Gewebe haben (KOLB, 1980).

Die Einteilung der Aminosäuren ist nach chemischen oder nach physiologischen Gesichtspunkten möglich. Bei der Einteilung nach chemischen Gesichtspunkten unterscheidet man zwischen neutralen, sauren und basischen Aminosäuren; nach physiologischen Gesichtspunkten unterscheidet man zwischen nicht essentiellen Aminosäuren, die der Tierkörper in ausreichendem Umfang selbst synthetisiert, sofern genügend Eiweiß aus der Nahrung zur Verfügung steht und essentiellen Aminosäuren, die der Organismus nicht oder nur in geringem Umfang synthetisieren kann.

Tryptophan leitet seine Bezeichnung von der Fähigkeit zur Farbreaktion mit Bromwasser ab (Violettfärbung), die nach Freisetzung der Aminosäure aus dem Protein auftritt (SCHENCK et al., 1971; PUESCHONER et al., 1983).

Nach KOLB (1980) werden Aminosäuren ständig aus dem extrazellulären Flüssigkeitsraum bzw. im Gehirn aus dem Blutplasma in die Zellen übergeführt und verwertet. Das Alter kann sowohl den Aminosäuretransport wie auch die Auswahl der Aminosäuren beeinflussen. Bei Jungtieren steigt kurz nach der Geburt der Gehalt an sauren Aminosäuren, während die Konzentration der basischen und neutralen Aminosäuren fällt (AGROWAL et al., 1966; SETA et al., 1972).

Die Verteilung auf die einzelnen Gewebe ist vom Entwicklungsstadium sowie von der Leistung der Tiere abhängig. Während des Wachstums nehmen Leber und Herz- und Skelettmuskulatur in besonders großem Umfang Aminosäuren auf. Der Aminosäuretransport während der Trächtigkeit hängt von den Bedürfnissen des Fetus ab (MARIAN et al., 1975). Bei laktierenden Tieren nehmen die Drüsenzellen der Milchdrüse in Abhängigkeit von der Milchleistung mehr oder weniger große Mengen an Aminosäuren für die Synthese der Milchproteine auf, wobei einige Aminosäuren z.B. Serin in den Drüsenzellen selbst gebildet werden können. Dabei spielt die hohe Synthesekapazität dieser Gewebe für Protein eine maßgebliche Rolle. Die Aminosäuren werden mit hoher Geschwindigkeit umgesetzt. Ein Rind mit einem Gewicht von 500 kg erneuert täglich etwa 800 - 1000 g seiner Körperproteine, wofür eine entsprechende Menge an Aminosäuren zur Verfügung gestellt werden muß. Ein großer Teil der beim Proteinabbau anfallenden Aminosäuren wird für die Neubildung der Proteine wieder verwertet. In Blutplasma und Gewebeflüssigkeit sind jedoch beim erwachsenen



Rind nur etwa 40 - 50 g an Aminosäuren vorhanden, die sich auf dem Transport befinden. Dementsprechend müssen etwa 300 g an Aminosäuren jeden Tag durch Resorption bereitgestellt werden. Die Fähigkeit der Tiere zur Proteinspeicherung ist gering, so daß es unzweckmäßig ist, über den Bedarf hinaus Protein zu verabreichen.

Die Synthese der essentiellen Aminosäuren wird von Mikroorganismen durchgeführt. Bei vielen Säugetieren (nicht beim Menschen) vermögen die Mikroorganismen, die als Symbionten den Intestinaltrakt besiedeln, den Wirtsorganismus in ausreichender Menge mit essentiellen Aminosäuren zu versorgen. Nach Untersuchungsergebnissen von JEFFERSON et al. (1975) führen Wachstumshormone zur Zunahme des Aminosäuretransports in der Leber. Nach DANIEL et al. (1975) stimuliert das Schilddrüsenhormon Thyroxin den Aminosäuretransport ins Gehirn.

Über Ansammlung und Verteilung der Aminosäuren im Gehirn beobachteten FRANCINE et al. (1977), daß die Ansammlung des Tryptophans im Hypothalamus höher ist als in anderen Bereichen oder Zonen des Gehirns. Die Applikation von 5,7-Dihydroxytryptamin senkt die Ansammlung des Tryptophans im Hypothalamus.

Nach CURAZON et al. (1975) erhöht sich der Aminosäuretransport bei chronischen Lebererkrankungen. Die Verteilung von Aminosäuren steigert sich dann nur im Gehirn, aber nicht in den Muskeln. Bei Unterernährung erhöht sich der Aminosäuretransport ins Zentrale Nervensystem(ZNS) (DALLMAN et al., 1972).

Wachstumshemmung infolge Aminosäureimbilanz ist auf eine Störung der Proteinsynthese an den Ribosomen zurückzuführen. Bei verschiedenen essentiellen Aminosäuren wurde bei erhöhter Zufuhr das Auftreten toxischer Erscheinungen beobachtet.

Eine größere ernährungsphysiologische Bedeutung kommt einem Mangel an einer essentiellen Aminosäure im Futter zu. Nach KOLB et al. (1971) sind bei essentiellen Aminosäuren zahlreiche Wechselwirkungen nachgewiesen worden. Bei sehr starker Unausgeglichenheit kommt es zu einer Herabsetzung der Aminosäureverwertung, zu einer beträchtlichen Reduzierung der Futteraufnahme und zu einer Wachstumseinschränkung. In den meisten Geweben nimmt die Synthese von Eiweißstoffen bei ungenügender Resorption von essentiellen Aminosäuren ab. Ebenso schränkt eine ungenügende Versorgung mit essentiellen Aminosäuren die funktionelle Leistungsfähigkeit verschiedener Gewebe ein. Lernfähigkeit und körperliche Aktivität nehmen ab und die Fortpflanzungsfähigkeit wird vermindert.

Die Untersuchungsergebnisse von LYTEL et al. (1975) zeigen, daß sich die Schmerzempfindlichkeit bei Ratten durch tryptophanarme Diät erhöht. Bei Addition von Tryptophan ins Futter normalisiert sich diese Reaktion.

Nach MICHELE et al. (1977) und WALTER et al. (1977) führt tryptophanarme Nahrung bei männlichen Ratten und Kaninchen zu sexueller Erregung und homosexuellem Verhalten. CLEMES et al. (1980) haben die Wirkung einer tryptophanfreien Diät auf die Cortikosteronproduktion bei Ratten untersucht.

Sie beobachteten, daß in der Versuchsgruppe Cortikosteron im Serum höher ist als bei den Kontrolltieren. Nach PAUL et al. (1983) kann die Ovarfunktion bei der Ratte durch tryptophanarme Diät beeinflußt werden. Tryptophanarme Diät führt zur Senkung der Serotoninkonzentration in der Pinealdrüse, wodurch es zu einer Verminderung der Antigonadotropintätigkeit kommt.

Neben dem Stoffwechselweg zu Serotonin sind für Tryptophan auch die in nachstehender Abbildung 1 aufgezeigten Stoffwechselwege bekannt.

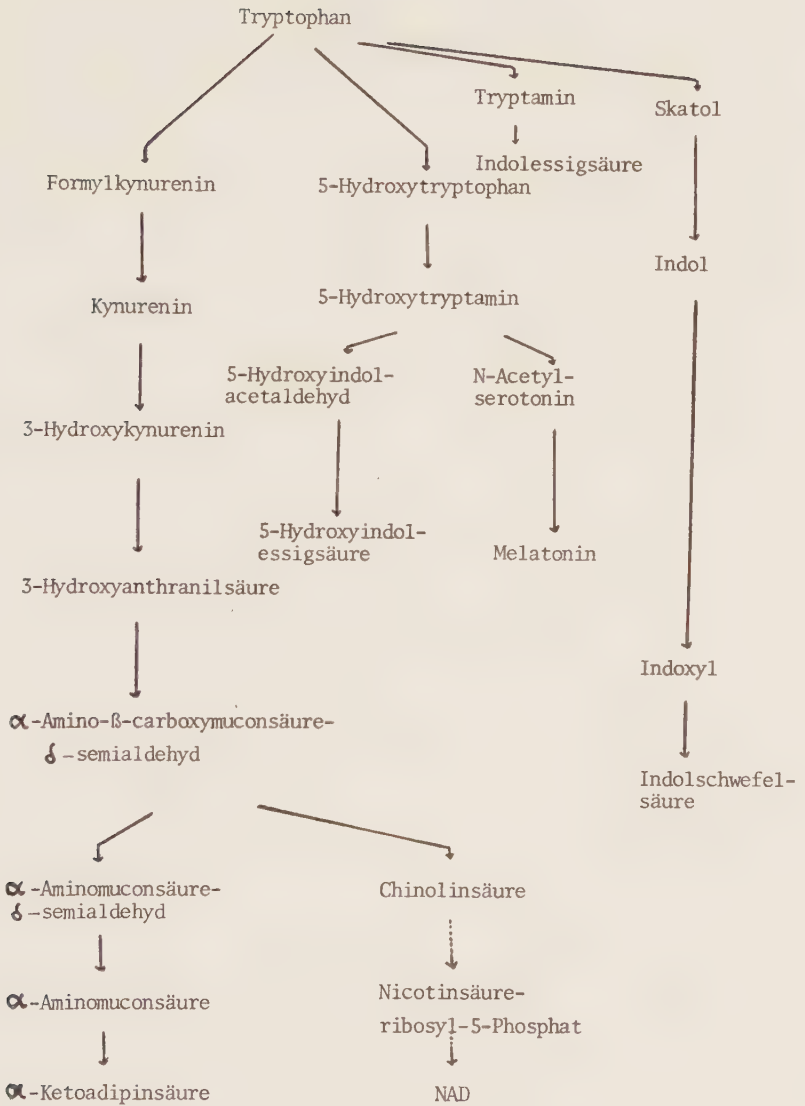


Abb. 1: Stoffwechselwege des Tryptophans (BUDDECKE; 1980)

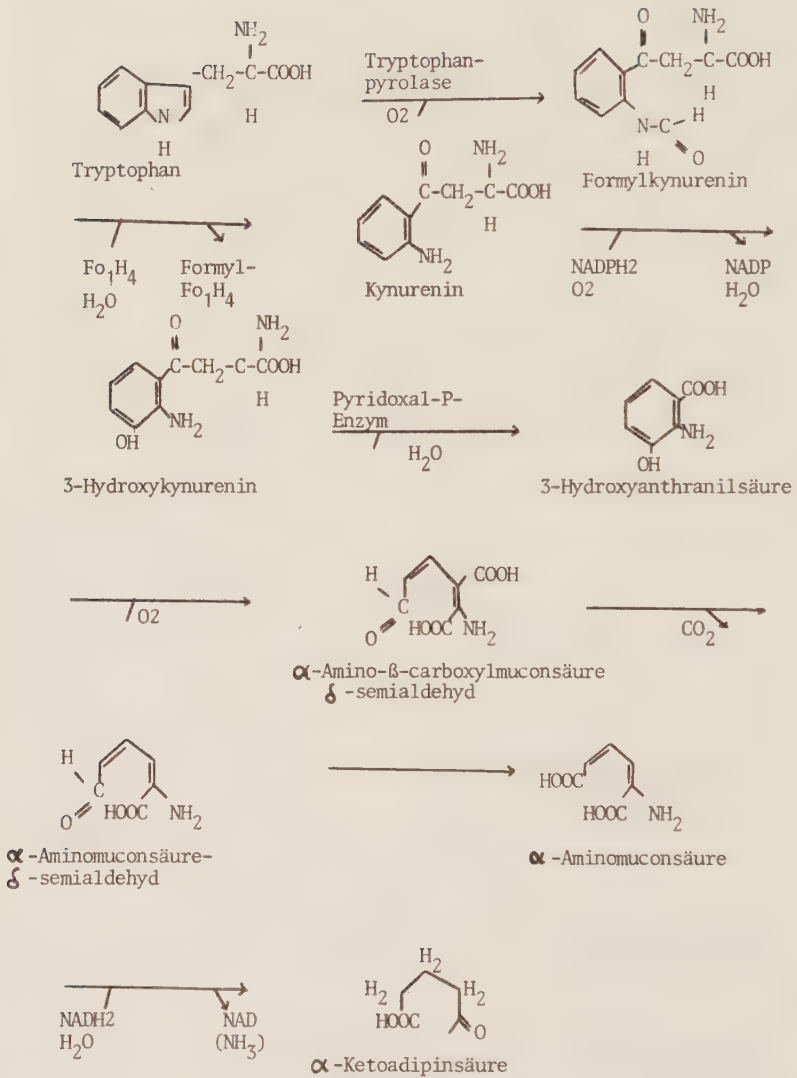


Abb. 2: Abbau des Tryptophans (BUDDECKE, 1980)

Durch die Tryptophanpyrolase findet eine katalysierte oxidative Öffnung des Pyrrolringes statt, an der molekularer Sauerstoff beteiligt ist. Das entstehende Formylkynurenin wird zu Kynurenin und Formiat hydrolysiert.

Kynurenin wird nach Oxidation zu 3-Hydroxykynurenin (Abb.2), durch eine pyridoxalphosphat-abhängige Kynureninase in 3-Hydroxyanthranilsäure und Alanin gespalten. Die 3-Hydroxyanthranilsäure unterliegt einer oxidativen Öffnung des Benzolringes, wobei α -Amino- β -Carboxylmuconsäure- δ -semialdehyd entsteht. An diesem Produkt vollzieht sich ein spontaner Ringschluß unter Einbeziehung des Stickstoffes in das Ringsystem. Die entstehende Chinolinsäure wird enzymatisch mit phosphoribosylpyrophosphat verknüpft und nach Decarboxylierung zusammen mit ATP für die NAD-Biosynthese verwendet. Der Hauptabbauweg führt jedoch zum α -Amino- β -Carboxylmuconsäure- δ -semialdehyd und nach Decarboxylierung der β -Carboxylgruppe wird dieser zur α -Aminomuconsäure, die dann durch NADH_2 zu α -Ketoadipinsäure hydriert wird. Daraus entsteht schließlich Acetoacetyl-Coenzyme A.

2. Allgemeine Wirkung des Tryptophans

Eine einmalige orale Applikation von 5g L-Tryptophan und seiner Metaboliten bewirken beim Menschen Kopfschmerzen und Übelkeit (MONICA et al., 1975).

Nach WOJCIK et al. (1980) zeigte bei Ratten die L-Tryptophanapplikation von 30 mg/kg eine einschläfernde Wirkung, die Applikation von 120 mg/kg jedoch einen aktivierenden Effekt.

Nach den Untersuchungsergebnissen von HYYPPÄ et al. (1976), GLASS et al. (1979) und HYYPPÄ et al. (1979) führte die L-Tryptophanapplikation zur Erhöhung der Wachstumshormonkonzentration im Serum. Nach WOOLF et al. (1977) und ROBERTS et al. (1980) regt Tryptophan die Adrenokortikotropinfreisetzung bei hoher Plasmatryptophankonzentration beim Menschen an und hemmt sie bei niedriger Plasmatryptophankonzentration. Nach MUELLER et al. (1976) erniedrigt die Tryptophanapplikation Schilddrüsen-stimulierende Hormone (TSH).

Tryptophan wurde Goldhamstern verabreicht, die sich in einem photorefraktären Stadium befanden, mit dem Ergebnis, daß sich diese Tiere anschließend analog zu physiologischen Bedingungen im Herbst vor dem Beginn des Winterschlafes photorefraktiv auf abnehmende Tageslängen verhielten, was sich in der Regression der Gonaden und Veränderung des Fettspeichers ausdrückte (WILSON et al., 1983).

Die Applikation von 5-Hydroxytryptophan erhöht die Cortisonkonzentration im Plasma der Ratte (OKADA et al., 1972), beim Menschen (IMURA et al., 1973) und beim Affen (CHAMBERS und BROWN; 1976). BERDE et al. (1960) haben im zeitlichen Verlauf Wirkungsdauer bzw. Charakter der serotoninhemmenden Effekte von D-Lysergsäure-diäthylamid (LSD) und 1-Acetyl-D-Lysergsäure-diäthylamid (ALD) an Ratten untersucht. Nach Verabreichung von 200 mg/kg LSD in vivo konnte ihre serotoninhemmende Aktivität am Uterus in vitro nachgewiesen werden. Der Effekt von LSD hielt über 8 Stunden an. Am Serotoninödem der Rattenpfote ließ sich die serotoninhemmende Aktivität von LSD und ALD während mehreren Stunden nach i.v. Verabreichung nachweisen.

Nach KINSON et al. (1973) hat Serotonin keine Wirkung auf das Körpergewicht des Tieres oder auf die Nebenschilddrüse, aber es erniedrigt die Androgenhormonkonzentration im Blut.

Nach KUSCHINSKY et al. (1974) besteht die periphere Wirkung von Serotonin vornehmlich in der Erregung der glatten Muskulatur. Die Gefäße, die Bronchien, der Darm und der Uterus kontrahieren sich in vitro nach Zusatz geringer Serotonindosen. Nach i.v. Applikation steigt vor allem der pulmonale Blutdruck auf Grund der Vasokonstriktion an. Während einer Dauerinfusion von Serotonin sinkt der systemische Blutdruck dagegen ab.

Die Untersuchungsergebnisse von SMYTHE et al. (1973) und CHIHARA et al. (1976) zeigen, daß der Serotoninantagonist Cryptohepadidin die Plasmacortisonkonzentration erniedrigt. Serotoninapplikation erhöht die Serumwachstumshormonkonzentration (GEORG, 1977) und die Serum-Thyroid-stimulierende Hormonkonzentration (KRULICH et al., 1979). Serotonin kann die Nahrungsauswahl beeinflussen. Verschiedene Behandlungen, die alle den Serotoninausstoß im Gehirn steigerten, führten bei Versuchstieren selektiv zum verminderten Kohlenhydratverzehr. Auf diese Weise reguliert Serotonin die entsprechenden Nahrungsbedürfnisse (WURTMAN, 1982).

3. Tryptophan als Vorläufer von Neurotransmittern

Tryptophan zirkuliert nicht wie die übrigen Aminosäuren frei im Blut, sondern wird zumeist an das darin gelöste Plasmaprotein Albumin gebunden (MC MENAM, 1978).

Durch kohlenhydratreiches Futter erhöht sich die Tryptophankonzentration im Gehirn. Die Tryptophanbindung an Albumin verstärkt sich und freies Tryptophan im Serum wird erniedrigt (MADRAS et al., 1973). Die Untersuchungsergebnisse von FERNSTROM et al. (1973) deuten an, daß kohlenhydratreiche Diät die Plasmatriptophankonzentration entweder durch Erhöhung der Tryptophankonzentration oder durch Senkung der neutralen Aminosäurekonzentration im Plasma erhöht.

Proteinreiches Futter scheint den Tryptophanspiegel zu senken, weil es die neutrale Aminosäurekonzentration im Plasma in Relation zur Tryptophankonzentration erhöht (WURTMAN et al., 1976). Der Tryptophanspiegel im Gehirn hängt nicht allein von der im Blut zirkulierenden Tryptophanmenge, sondern auch vom Verhältnis des Tryptophans zu fünf anderen Aminosäuren Tyrosin, Phenylalanin, Leucin, Isoleucin und Valin ab. Die Applikation einer großen Menge einer dieser Aminosäuren führt zu einer Erhöhung des Gehirnspiegels dieser Aminosäure bei gleichzeitiger Reduktion der Menge der anderen INAA (Large Neutral Amino Acids). Doch kann in umgekehrter Weise eine hohe Tryptophandosis den Gehalt der anderen GNA (Große Neutrale Aminosäuren) im Gehirn verringern und dadurch möglicherweise die zentrale katecholaminerge Erregungsübertragung beeinträchtigen. Diese Konkurrenzverhältnisse sind schematisch

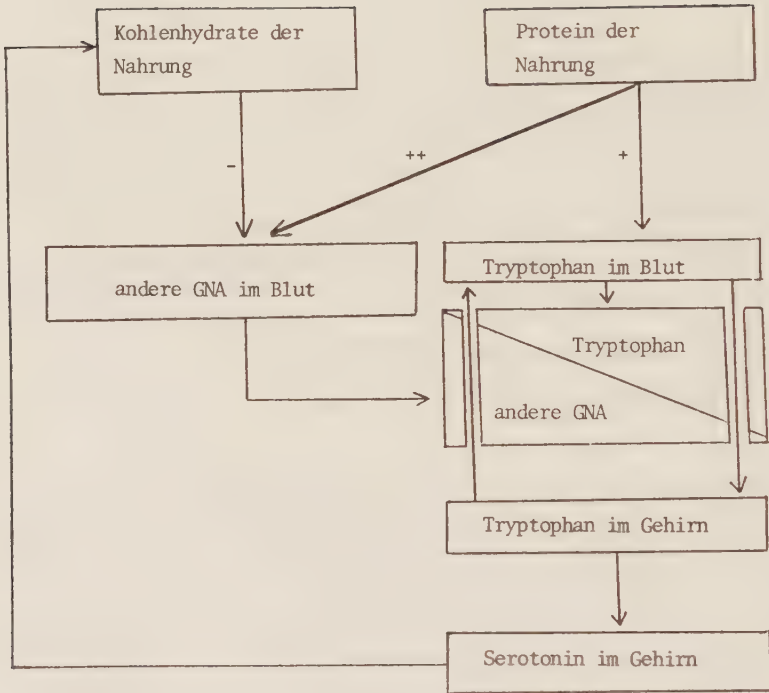


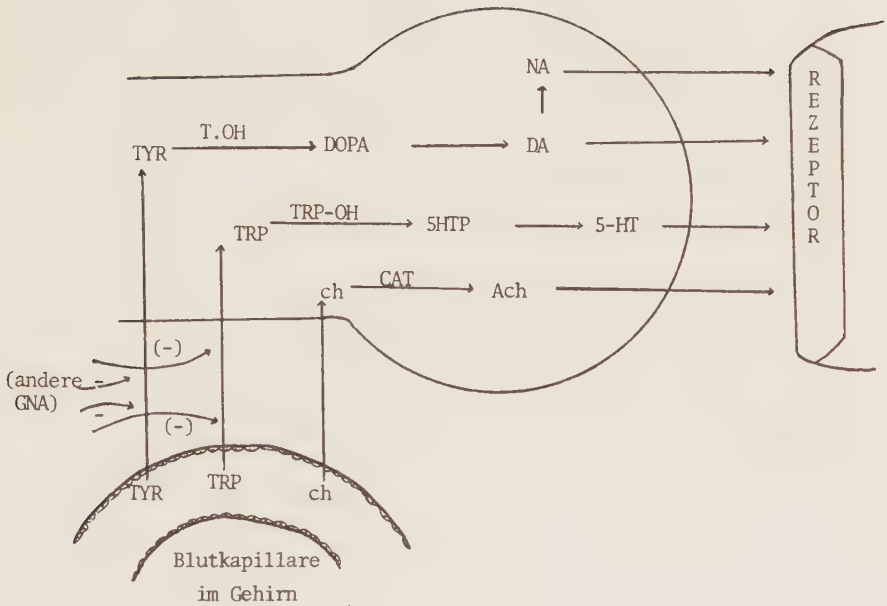
Abb. 3: Die Art der aufgenommenen Nahrung beeinflusst die Serotoninsynthese im Gehirn (WURTMAN, 1982).

in Abbildung 3 dargestellt. Nach WURTMAN et al. (1981) kann durch Erhöhung der Tyrosin- und Tryptophankonzentration im Plasma oder durch Absenkung der jeweils anderen großen neutralen Aminosäure im Plasma die Aufnahme von Tyrosin bzw. Tryptophan ins Gehirn angeregt werden. Die Untersuchungsergebnisse von MODIG (1975) zeigen, daß die Tryptophankonzentration im Gehirn mit der Tryptophankonzentration der Zerebrospinalflüssigkeit korreliert ist. Nach Insulinapplikation erhöht sich die Plasmatryptophankonzentration (FERNSTROM et al., 1971a, 1972). Insulin bewirkt eine Senkung der Aminosäurekonzentration im Plasma durch deren beschleunigte Aufnahme in die Skelettmuskulatur. Da jedoch primär die verzweigtkettigen neutralen Aminosäuren metabolisiert werden, resultiert daraus eine Erhöhung des Tryptophananteils, der sich meist an Albumin gebunden dem Insulineinfluß entzieht (MUNRO et al., 1975; WURTMAN 1976).

Die Untersuchungsergebnisse von CURAZON et al. (1972) zeigen, daß Fasten die Fettsäurekonzentration im Blut erhöht. Dadurch wird der Albuminanteil relativ gesenkt. Daraus resultiert ein erhöhter Anteil von freiem Tryptophan, da der Bindungspartner teilweise entzogen ist. Nach WURTMAN et al. (1981) müssen die Vorstufen des Neurotransmitters wie es für Nährstoffmoleküle üblich ist, erst die Blut-Hirnschranke passieren, um zu den Nervenzellen des Gehirns zu gelangen. Solche großen wasserlöslichen Moleküle können jedoch nur schwer aus den Hirnkapillaren in die Neuronen und andere Hirnzellen diffundieren. Die Verbindungen zwischen Einzelzellen der Hirnkapillaren sind so fest, daß Tryptophan, Tyrosin und

andere große neutrale Aminosäuren ein Trägermolekül benötigen. Um die Bindungsstelle an das Trägermolekül zu finden, müssen sie konkurrieren, da alle sechs Aminosäuren recht große Moleküle sind und sich in physiologischer Umgebung praktisch als neutrale Aminosäuren verhalten. Sie tragen gleich viel positive wie negative Ladungen, so daß alleine die Konzentration für den Transport der jeweiligen Aminosäure entscheidend ist. Damit wird verständlich, daß die Applikation von 100 mg/kg L-Tryptophan zur Senkung der Tyrosin- und Dopakonzentration im Plasma führen kann (CARLSSON et al., 1978). Dieses Konkurrenzverhalten im Transportgeschehen ist in Abbildung 4 dargestellt.

In den meisten Proteinen ist jedoch viel weniger Tryptophan als Tyrosin und andere GNA vorhanden. Durch eiweißreiche Nahrung verringert sich somit die Tryptophankonzentration im Verhältnis zu den übrigen GNA im Blut. Dementsprechend wird weniger Tryptophan über die Blut-Hirnschranke zu den Neuronen transportiert. Ebenso scheinen Wechselwirkungen zwischen den in den synaptischen Spalt freigesetzten Transmittermolekülen mit präsynaptischen dendritischen Autorezeptoren zu bestehen, die hemmend auf das Ursprungsneuron einwirken. Darüberhinaus wird die Wirkung hemmender Feedbackreaktionen durch multisynaptische Reflexbögen für wahrscheinlich gehalten.



ch: Cholin Ach: Acetylcholin

CAT: Enzymecholinacetyltransferase

TRP: Tryptophan TYR: Tyrosin

GNA: Große neutrale Aminosäure

5-HTP: 5-Hydroxytryptophan

5-HT: Serotonin DA: Dopamin

DOPA: Dopa NA: Noradrenalin

TRP-OH: Tryptophanhydroxylase

T-OH: Tyrosinhydroxylase.

Abb. 4: Der Transportmechanismus der Aminosäuren (WURTMAN et al., 1981).

4. Serotoninsynthese

In den enterochromaffinen Zellen des Gastrointestinaltraktes finden sich etwa 90% des Serotonin. Auch im Gehirn, vor allem im Hypothalamus und in den Gewebemastzellen kommt neben Histamin Serotonin vor (FORTH et al., 1980). Nach LOVENBERG et al. (1968) kann die Synthese der Neurotransmitter Serotonin, Noradrenalin und Dopamin durch die Aminosäurehydroxylase reguliert werden. Im Gehirn der Ratte ist die Tryptophanhydroxylase spezifisch für Tryptophan, während dieses Enzym in der Pinealdrüse des Rindes für Tryptophan und Phenylalanin aktiv ist. Untersuchungsergebnisse von NECKERS et al. (1977) deuten an, daß die Änderung der Tryptophangehirnkonzentration eine Aktivitätsänderung der Tryptophanhydroxylase bewirken kann. Wenn die Tryptophangehirnkonzentration sinkt, erhöht sich die Tryptophanhydroxylase.

Nach KNOTT et al. (1972) und PENN et al. (1977) steigt die Tryptophankonzentration im Gehirn nach Konzentrationserhöhung von Serotonin, wenn man an Ratten ein Medikament verabreicht, welches die Serotoninsynthese im Gehirn erhöht. Dadurch steigt auch der Tryptophangehirnspiegel, da die serotoninergen Neuronen den relativen Tryptophangehalt des Blutes melden können, in dem sie entsprechend mehr oder weniger Serotonin freisetzen und so über die Veränderung der Plasmakonzentration auch die Gehirntryptophankonzentration beeinflussen.

Die Untersuchungsergebnisse von DAVIS et al. (1973) und TRICKLEBANK et al. (1977) zeigen, daß die Aktivität der Tryptophanhydroxylase während der Hypoxie wie auch der Hyperoxie sinkt. Beim Nager konnte eine Absenkung der Serotoninkonzentration im Gehirn sowohl nach Behandlung mit hoher (mehr als 60%) als auch niedriger (weniger als 10%) Sauerstoffkonzentration beobachtet werden.

Nach FORTH et al. (1980) erfolgt die Bildung von Serotonin durch Decarboxylierung des 5-Hydroxytryptophan (Abb. 5). Das verantwortliche Enzym 5-Hydroxytryptophandecarboxylase ist in Niere, Leber, Gastrointestinaltrakt, Gehirn und Nebennieren reichlich vorhanden. Ihre Aktivität in den verschiedenen Organen geht nicht parallel mit dem 5-Hydroxytryptophangehalt. Der Mangel an Vitamin B6 (FRIMMER, 1969) und Pyridoxal-5-Phosphat (BOTTERI et al., 1984) führt jedoch zur Senkung der Serotoninsynthese. Eisenmangel bewirkt durch Verminderung der Monoaminoxidaseaktivität einen reduzierten Serotoninmetabolismus (SYMES et al., 1971; SOURKES, 1972; SOURKES et al., 1976).

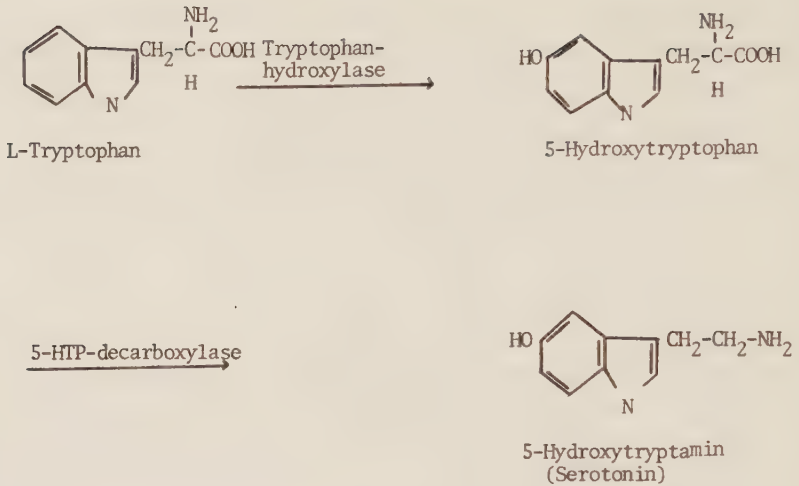


Abb. 5: Die Entstehung des Serotonin

Obwohl die Nährstoffe die Synthese eines Neurotransmitters in den präsynaptischen Endigungen einer Nervenzelle beeinflussen können, heißt das nicht zwangsläufig, daß dieser dort auch die Impulsübertragung verbessert. Dazu müßte die Zahl der pro Zeiteinheit freigesetzten Transmittermoleküle nachweisbar ansteigen. Das wiederum hängt hauptsächlich davon ab, wieviele Neuronen und Synapsen pro Bahn oder Nerv insgesamt vorhanden sind, wie oft die Neuronen pro Zeiteinheit feuern und wie viele Moleküle durchschnittlich bei jeder Entladung pro Synapse ausgeschüttet werden. Steigende Nährstoffkonzentration erhöht nicht nur die Freisetzung von

Transmittern, sondern versärkt auch die Reizübertragung, was sich in den postsynaptischen Zellen chemisch nachweisen läßt. WURTMAN (1982) erklärt schematisch den Einfluß einer Neurotransmittervorstufe am Beispiel einer degenerativen Nervenkrankung (Abb. 6). Die Neuronen feuern viermal in der Sekunde, wobei pro Entladung an jeder Synapse drei Transmittermoleküle freigesetzt werden, was zusammen bei angenommenen 4 Synapsen 48 freigesetzte Moleküle pro Sekunde ergibt (Abb.6a). Irgendeine Krankheit zerstört nun einen Teil der Neuronen und Synapsen, was zur Folge hat, daß das unzerstörte Neuron kompensatorisch zwar schneller feuert, aber die Transmitterfreisetzung unzureichend bleibt, weil die Einzelportionen gleichbleiben (Abb. 6b).

Verabreicht man hohe Dosen entsprechender Vorstufen, so vergrößern sich auch die abgegebenen Einzelportionen und die gesamte pro Sekunde ausgeschüttete Transmittermenge erreicht wieder den Normalwert (Abb. 6c). Auf gesunde Neuronen hat die Zufuhr von Vorstufen eine andere Wirkung (Abb. 6d). Zunächst steigt die Gesamtmenge der Einzelportionen vorübergehend an, weil mehr Transmitter synthetisiert und in größeren Portionen freigesetzt werden (Abb.6d1), aber schon bald nimmt regulativ die Entladungsfrequenz in dem Maße ab, bis die Gesamtausschüttung wieder den Normalwert erreicht hat (Abb.6d2).

Die Dauerzufuhr einer Vorstufe wirkt sich jedoch beeinträchtigend auf die Entladungsfrequenz und die freigesetzte Transmittermenge aus. Auf irgend eine Weise macht dann eine verringerte Frequenz die Neuronen

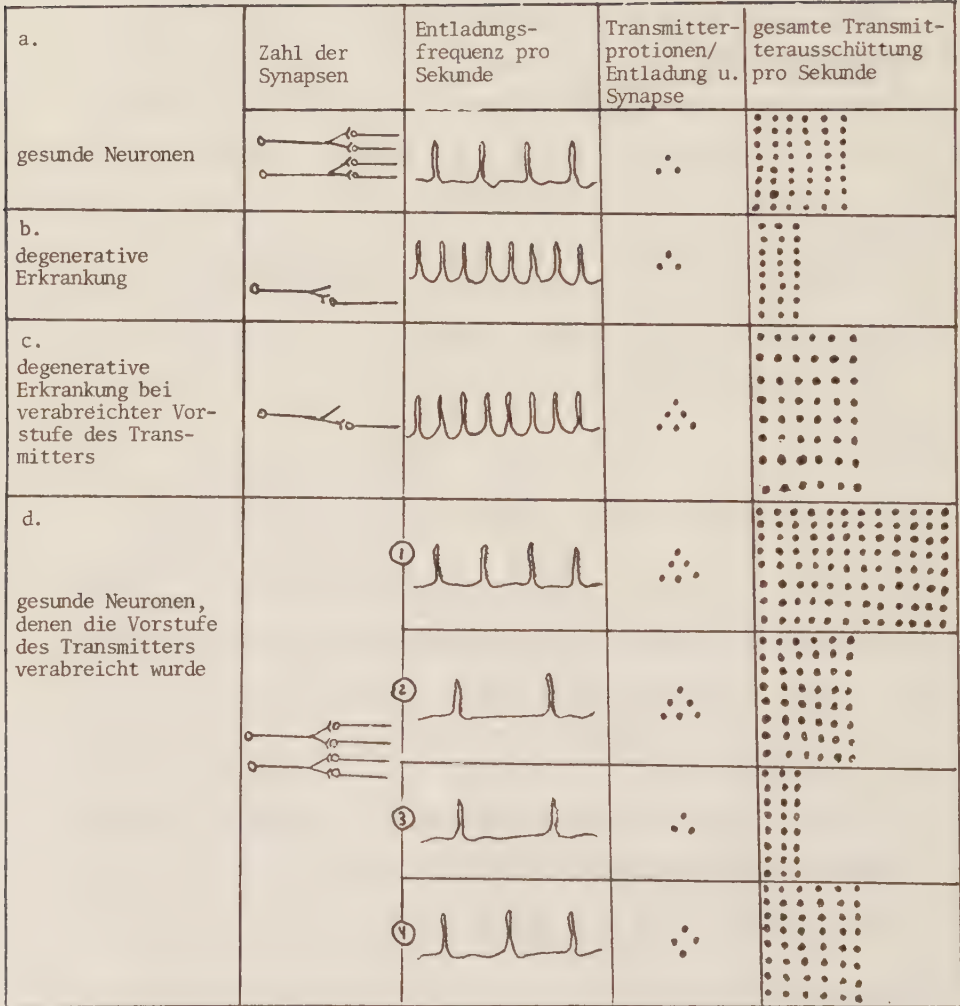


Abb. 6: Die Zufuhr einer Vorstufe wirkt sich auf die Entladungsfrequenz und die freigesetzte Transmittermenge aus (WURTMAN, 1982).

gegenüber zusätzlich verabreichten Vorstufen unempfindlich, was zur Folge hat, daß bei jeder Entladung weniger Transmitter freigesetzt werden (Abb. 6d3). Schließlich pendelt sich die Entladungsfrequenz und der Einzelausstoß so ein, daß sich insgesamt die freigesetzte Transmittermenge pro Sekunde wieder normalisiert (Abb. 6d4) (WURTMAN, 1982).

5. Serotonin-Metabolismus

Der Abbau des Serotonins wird durch die Monoaminoxidase katalysiert, ein Enzym, das in den Mitochondrien lokalisiert ist. Der Abbau ist eine oxidative Desaminierung (Abb. 7).

Die Monoaminoxidase kommt bei allen Säugetieren in fast allen Organen, besonders reichlich in Leber und Niere, vor. Das entstehende 5-Hydroxyindolacetaldehyd kann durch Aldehyddehydrogenase zu 5-Hydroxyindolessigsäure metabolisiert werden. Die Pinealdrüse enthält mehr Serotonin als andere Organe. Sie stimuliert das Enzym Serotonin N-Acetyltransferase. Dadurch entsteht N-Acetylserotonin (QUAY, 1963; KLEIN et al., 1971). Schließlich entsteht durch 5-Hydroxyindol-O-Methyltransferase Melatonin (AXELROD, 1960; BUDDECKE, 1980).

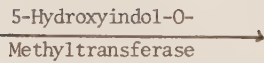
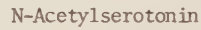
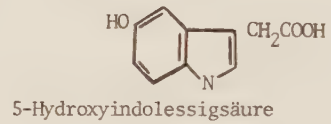
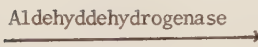
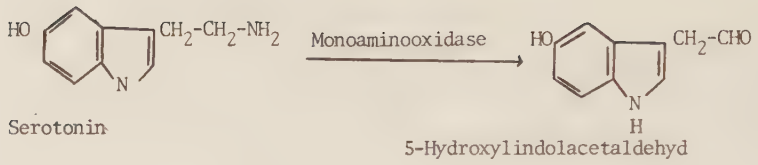


Abb. 7: Serotoninmetabolismus (FORTH, 1980)

6. Wechselwirkung von Serotonin auf die Gonadotropinsekretion

Gonadotropin-Releasinghormone werden für die Synthese und Freisetzung der Gonadotropin-Hormone FSH und LH verantwortlich gemacht. Gebildet im Nucleus infundibularis werden sie pulsatil abgegeben und erreichen über die neurovaskuläre Kette des Tractus tuberoinfundibularis und des hypophysären Portalgefäßsystems die Adenohypophyse. Dort bewirken sie die Synthese und Freisetzung von FSH und LH. Nach Untersuchungsergebnissen von ZOLMAN et al. (1972) und GRIFFIN et al. (1978) steht die LH-Ausschüttung als Reaktion von GnRH in Relation zur Blutöstrogenkonzentration. Veränderungen von Konzentration und Stoffwechsel der Neurotransmitter im ZNS üben deutliche Wirkungen auf die Hormonsekretion aus, wie auch umgekehrt die Veränderungen im Hormonspiegel das Verhalten der Neurotransmitter im starken Maße beeinflussen. Die Serotoninkonzentration im Hypophysenvorderlappen (HVL) ist bei jungen Ratten im Proöstrus niedrig. Sie steigt mit zunehmendem Lebensalter an. Außerdem beeinflussen tägliche Veränderungen der Serotoninkonzentration in der Hypophyse die LH-Sekretion (COOPER, 1984).

MEYER (1978) konnte bei unreifen Ratten eine PMS-induzierte Ovulation durch Gabe von Serotonin verhindern. Er hat beobachtet, daß der Zeitpunkt der Vaginalöffnung verzögert und die Ovarien klein waren.

LEONARDELLI et al. (1974) und FRANCISZER et al. (1975) bemerkten, daß Serotonin, das Stoffwechselprodukt des Tryptophans, die Freilassung der Gonadotropinreleasinghormone

hemmen kann. Serotonin hemmt auch die Freilassung der Follikel-stimulierenden Hormone und Luteinisierungshormone auch der Luteinisierungshormone bei männlichen Ratten (KAMBERI et al., 1970; PORTER et al., 1971). In vitro konnte von MIYACHI et al. (1973) durch Inkubation von Hypothalamus- und Hypophysengewebe in Anwesenheit von Serotonin eine Erniedrigung der LH-Konzentration beobachtet werden. Auf die FSH-Sekretion hatte die Gabe von Serotonin in vitro keinen Einfluß.

In den Ergebnissen von ESKIN (1984) spielt ebenfalls die Serotoninkonzentration im ZNS eine Rolle in der Regulation der LH-Sekretion. Er stellt fest, daß eine hohe Serotoninkonzentration bei Frauen mittleren Alters zum Verlust des Zyklus führt.

Melatonin, das Stoffwechselendprodukt des Serotoninmetabolismus, hemmt nach KAMBERI et al. (1970) und LONGENEKER (1971) die FSH- und LH-Ausschüttung.

Untersuchungen von MONDRAGON (1984) zeigen, daß die Applikation von Serotonin nach der Ovariectomie bei der Kuh die LH- und GnRH-Ausschüttung nicht beeinflussen kann.

Serotonin hat keine direkte Wirkung auf die Ovarien aber es verhindert die Freilassung von LH aus Hypophyse oder ZNS. Nach Applikation einer großen Dosis von Serotonin konnte auch bei unreifen Ratten, die mit Gonadotropin behandelt wurden, die Ovulation beobachtet werden. Serotonin hat aber

Wirkung auf die spontane Ovulation (O'STEEN, 1964;
BROWN, 1966 und 1967).

Aus den wenigen Literaturstellen läßt sich die Hypothese ableiten, daß Tryptophan als Vorläufer von Serotonin die hormonellen Interaktionen im Zyklusgeschehen beeinflußt. Es hemmt offensichtlich im intakten System die Ausschüttung von GnRH, LH und FSH. Diese Sekretionsbeeinflussung ist möglicherweise östrogenabhängig moduliert.

Am Rind soll durch Tryptophanbestimmung und -applikation ein Einfluß auf das Zyklusgeschehen untersucht werden.

MATERIAL UND METHODE

1. Tiermaterial

Die Untersuchungen wurden an Kühen der Rasse Deutsches Fleckvieh durchgeführt. Zu Versuchsbeginn waren die Tiere 3 1/4 - 4 Jahre alt. Die Tiere befanden sich zwischen 60 - 90 Tagen post partum. Die Kühe waren in Anbindehaltung aufgestellt. Ihre Fütterung bestand aus Heu ad libitum und Kraftfutter.

2. Methodik

Klinische Befunderhebung

Die Ovarbefunde wurden durch rektale Untersuchung und teilweise durch Ultraschall mit einem Gerät der Firma Sinus Fischer Ultrasound Diagnostic (Schottland) erhoben.

Tryptophanapplikation

Ein Tier erhielt über einen Zeitraum von 4 Tagen L-Tryptophan in einer Dosierung von 10 g pro Tag durch intravenöse Infusion. Als Lösungsmittel diente sterile physiologische Kochsalzlösung. Ein weiteres Tier erhielt eine einmalige Gabe von 50 g L-Tryptophan subkutan.

Nach Entfernung einer PRID-Spirale wurden 6 Tiere zweimal mit verschiedenen Konzentrationen von 10 bis 60 g/ Tier L-Tryptophan pro Tag intravenös behandelt.

Während und nach der Entfernung einer PRID-Spirale erhielten 3 Tiere über einen Zeitraum von 2 Tagen L-Tryptophan in einer Dosierung von 50 g pro Tag durch intravenöse Infusion.

Ermittlung der Tryptophankonzentration im Blutserum

Bestimmung des endogenen Tryptophanspiegels

Zur Ermittlung der endogenen physiologischen Tryptophankonzentration wurden bei einer Kuh während 4 normal verlaufenden hintereinander folgenden Zyklen über einen Zeitraum von 95 Tagen die Serumtryptophanwerte untersucht. Hierbei wurden die täglichen Serumtryptophanwerte ermittelt, sowie jeden zweiten Tag der Ovarbefund erhoben. Zur indirekten Beweisführung wurde bei weiteren 4 Kühen der endogene Tryptophanspiegel bestimmt. Ihnen wurde eine PRID-Spirale zur Brunstinduktion intravaginal appliziert. Die Vaginalspirale mit Kapsel enthält: 1,55 g Progesteron und 100 mg Estradiolbenzoat. Nach Entfernung der PRID-Spirale wurde an den folgenden Tagen von Proöstrus bis Metöstrus Blut entnommen und der Serumtryptophangehalt bestimmt, sowie täglich die Ovarveränderungen kontrolliert.

Bestimmung des Tryptophanspiegels nach Tryptophanapplikation
und sein Einfluß auf das Östrusgeschehen

Zur Ermittlung der Tryptophanwirkung im Östrusgeschehen wurde eine Kuh im Proöstrus 4 Tage lang mit 10 g Tryptophan pro Tag durch i.v. Applikation behandelt. Einer Kuh wurden im Proöstrus 50 g L-Tryptophan s.c. in einmaliger Dosis injiziert. Bei 6 Kühen wurde mittels PRID-Spirale ein Zyklus induziert. Nach Entfernung der Spirale wurden die Tiere je zweimal mit unterschiedlichen Konzentrationen von 10, 10, 30, 40, 50 und 60 g L-Tryptophan am zweiten Tag nach Spiralenentnahme und am darauffolgenden Tag durch intravenöse Infusion behandelt.

Die Tiere wurden geschlachtet. Von 5 Kühen konnten die Schlachtpräparate abgeholt und zur Befunderhebung fotografiert werden.

Drei weiteren Kühen wurde nach Zyklusinduktion durch PRID-Spirale am Tag vor der Spiralenentnahme und am Tag der Spiralenentnahme jeweils 50 g Tryptophan durch i.v.-Infusion verabreicht. Bei diesen Tieren wurde nur der rektale Befund für die Beurteilung des Tryptophaneinflusses herangezogen.

Serumtryptophanbestimmung

Blutgewinnung und Vorbereitung der Blutproben

Die Blutentnahme erfolgte durch Punktion der Vena jugularis. Nach Gewinnung des Blutes wurde das Serum durch 10minütige Zentrifugation bei 16000 G gewonnen.

Das Serum wurde bei -24°C gefroren und gelagert. Die Deproteinisierung des Serums erfolgte mit 30%iger Trichloroessigsäure im folgenden Ansatz:

1 ml Serum + 3 ml Aqua dest. + 1ml TCA 30%ig.

Nach 10minütigem Mischen wurde bei 32000 G bei 4°C, 15 Minuten lang zentrifugiert und anschließend der Überstand bei -24°C im Tiefkühlschrank gelagert. Die Reaktion der jeweiligen Proben wurden unter identischen Bedingungen durchgeführt. Zur Verringerung der Fehlerquote wurden immer Doppelbestimmungen durchgeführt.

Labormaterial und Reagenzien

Folgende Geräte wurden zur Tryptophanbestimmung verwendet: Pipetten mit verschiedenen Volumina von 100 µL bis 1000 µL der Firma Eppendorf, sowie Meßpipetten von 5 ml und 10 ml. Außerdem wurden Glastube, Trichter, 5 ml Pipettenfläschen und Dampfkochtopf, sowie nachstehende Reagenzien für die Tryptophanbestimmung benötigt.

1. 5%ige Trichloroessigsäure
(TCA rein Knist-Riedel-Dehän AG, Art.Nr. 27242)
= 5 g TCA pro 100 ml H₂O dest.
2. 2%ige Formaldehydlösung
(HcHo 37% Merck, Art. Nr. 4003)
= 7,5 ml pro 100 ml H₂O dest.
3. Eisen II-chloridlösung
(FeCl₃ - 6H₂O Merck, Art.Nr. 3943)
= 0,1622 g pro 100 ml 5%ige TCA-Lösung
4. 0,1 n Ammoniaklösung
(NH₃ min. 25% Merck, Art.Nr. 5432)
= 13,0 ml pro 100 ml H₂O dest.
5. Tryptophanlösung
= 102,11 mg pro 500 ml 0,1 N Ammoniaklösung
= 10,2 mg pro 50 ml Ammoniaklösung.

Zur Bestimmung des Tryptophans wurde die Norharmanreaktion verwendet.

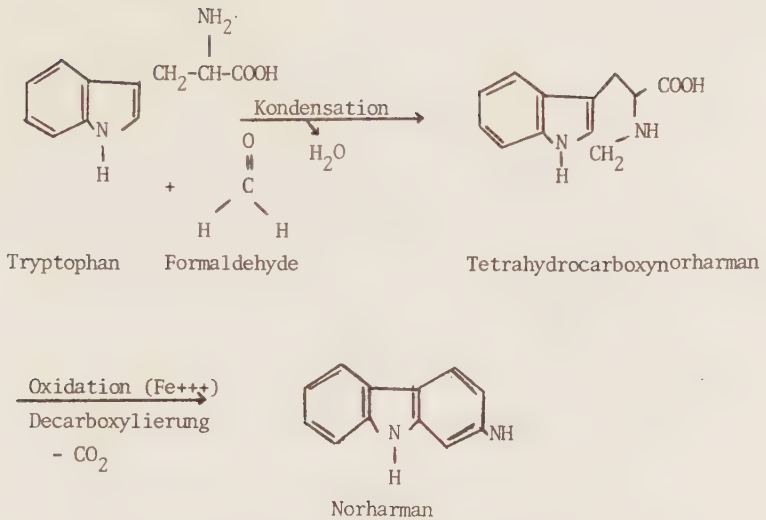


Abb. : Norharmanreaktion

Durchführung der Reaktion

Vorsichtsmaßnahme: Pipetten nur bei Kunstlicht, da die Gefahr der Photooxidation von Tryptophan sehr groß ist (konstante Bedingung). Als Reaktionsgefäße dienten 5 ml braune Pipettenfläche mit einem absolut dicht verschließbarem Schraubverschluß. Pipettieren entsprechend dem angegebenen Pipettierschema.

	Plasma	Test	Blindwert
5%ige TcA	1,0 ml	1,9 ml	1,9 ml
H ₂ O	-	-	0,1 ml
Probe	1,0 ml	-	-
2%ige Formaldehyde	2,0 ml	0,2 ml	0,2 ml
6×10^{-3} molare FeCl ₃ -Lösung 5% TcA	0,1 ml	0,1 ml	0,1 ml

Abb. : Pipettierschema

Nach Zugabe von FeCl₃-Lösung müssen die Fläschchen sofort verschlossen werden. Die Reaktionsgefäße werden in eine Quetsche aus Metall eingespannt um eine Zerstörung der Kunststoffschraubverschlüsse zu vermeiden. Die Reaktion wird in einem Dampfkochtopf durchgeführt. Dabei muß die Reaktionstemperatur sehr genau zwischen 99°C und 101°C eingehalten werden.

Die Reaktionsdauer beträgt ab Erreichen der Reaktionstemperatur 60 Minuten. Am Ende der Reaktion wird das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur abgekühlt und in jedes Fläschchen werden 2,7 ml 5%ige TcA zur Stabilisierung hinzu pipettiert.

Erstellung der Eichkurve und Ermittlung des Tryptophanblutwertes

Die Testlösungen müssen zu jeder Messung neu im Konzentrationsbereich von 0,01, 0,02, 0,04, 0,06 und 0,1 nmol/ml Tryptophan angesetzt werden. Aus der Verdünnungsreihe werden je 0,1 ml zum Erstellen der Eichkurve pipettiert.

Die Proben wurden im Spektrofluorimeter mit Durchflußküvette bei einer Wellenlänge von 373 nm angeregt und bei einer Wellenlänge von 452 nm deren Emission ermittelt.

Die Eichkurve wurde bei jeder Messung neu erstellt. Die Mindestlagerfähigkeit dieser Proben beträgt 48 Stunden. Die Messung erfolgte mittels eines Fluoreszenzspektrophotometers der Firma Perken-Elmer MPF4.

ERGEBNISSE

1. Endogener Tryptophanverlauf während des Zyklusgeschehens

Zur Ermittlung des endogenen Serumtryptophanspiegels wurden im Ablauf von 4 physiologischen Zyklen bei einer Kuh die Tryptophanwerte ermittelt. Diese Werte sind als Verlaufsgraphiken in den Abbildungen 8a bis 8e wiedergegeben.

Aus den klinischen Befunden ist jeweils der Ovulationstag gekennzeichnet (↓).

Es konnte ein kontinuierlicher Abfall der Tryptophankonzentration bis 1 Tag vor der Ovulation festgestellt werden. Die mittlere Serumtryptophankonzentrationen im Proöstrus lagen bei $36,25 \text{ mg/ml} \times 10^{-4}$ L-Tryptophan, in der Zeit des Östrus fallen sie auf $31 \text{ mg/ml} \times 10^{-4}$ L-Tryptophan und im Metöstrus bei $33,25 \text{ mg/ml} \times 10^{-4}$ L-Tryptophan. Schwankungen wurden in der Corpus luteum-Phase beobachtet.

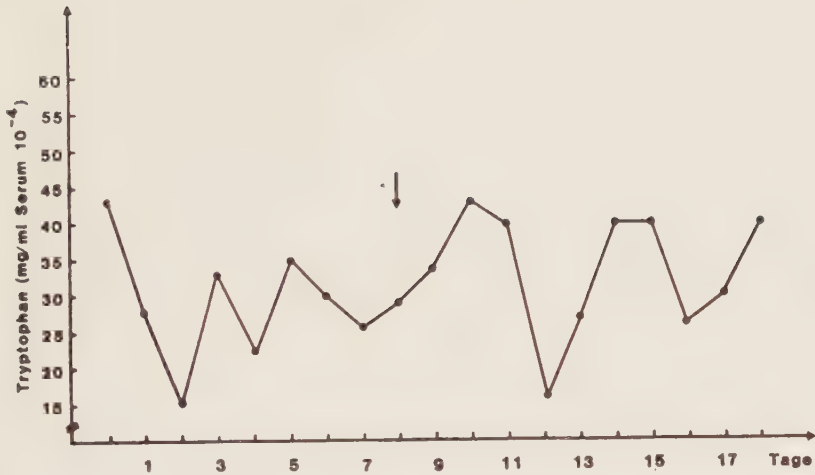


Abb. 8a: 1. bis 17. Tag der Untersuchung. ↓ stellt den Tag der Ovulation dar.

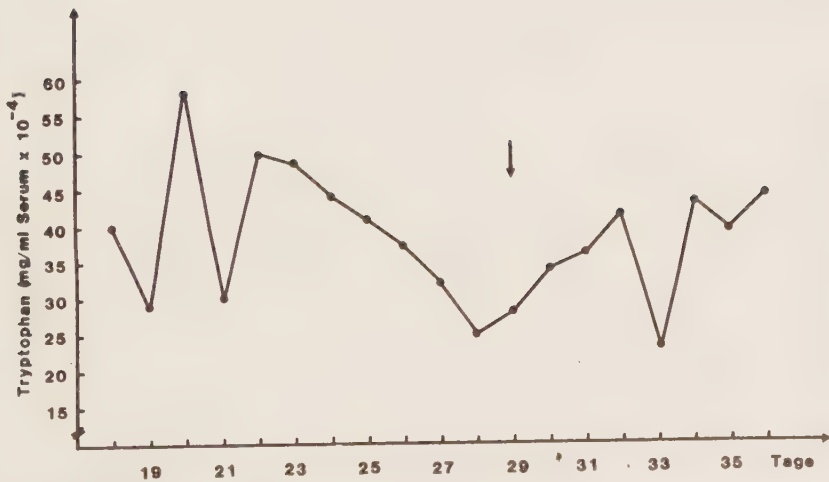


Abb. 8b: 18. bis 35. Tag der Untersuchung. ↓ stellt den Tag der Ovulation dar.

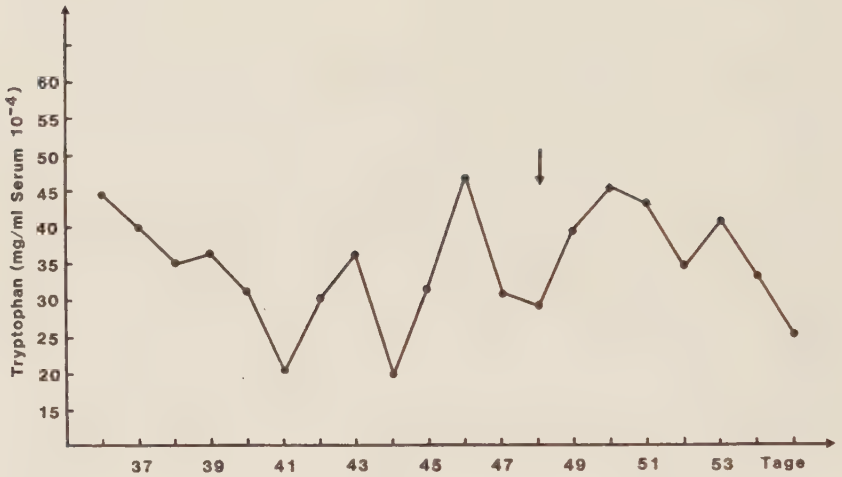


Abb. 8c: 36. bis 55. Tag der Untersuchung. ↓ stellt den Tag der Ovulation dar.

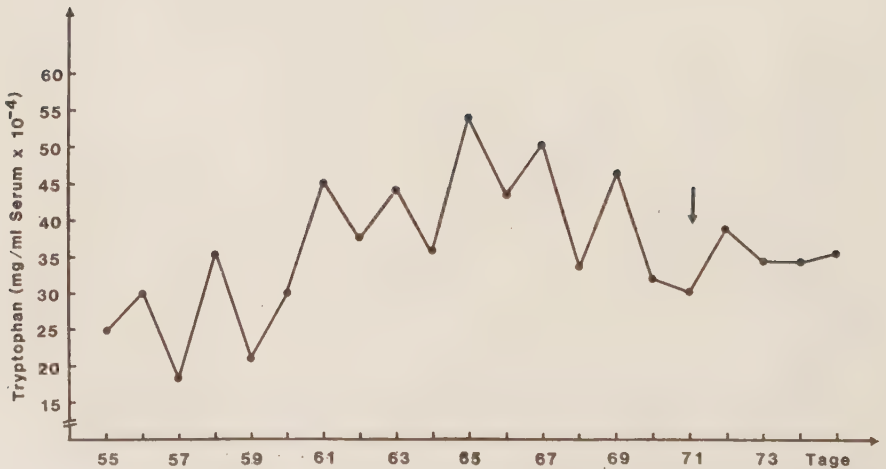


Abb. 8d: 55. bis 75. Tag der Untersuchung. ↓ stellt den Tag der Ovulation dar.

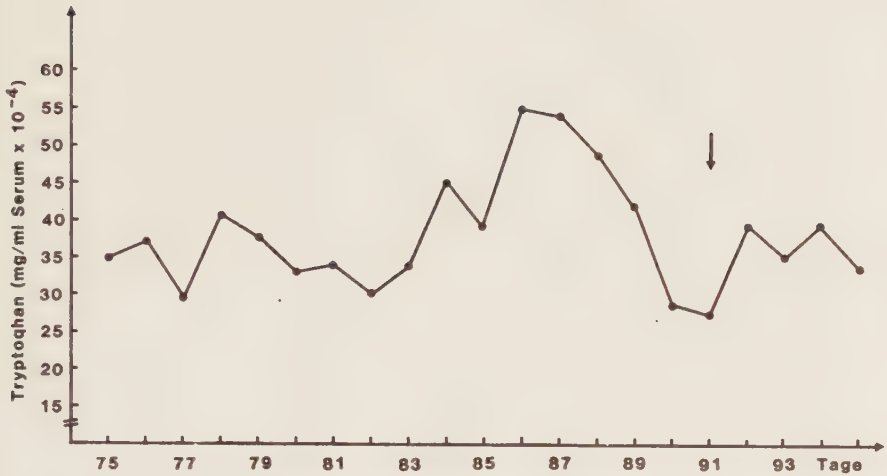


Abb. 8e: 75. bis 95. Tag der Untersuchung. ↓ stellt den Tag der Ovulation dar.

Abb. 8a-e: Langzeitverlauf der Tryptophankonzentration während des Zyklusgeschehens. Die in der Serumtryptophanverlaufskurve eingetragenen Pfeile (↓) bezeichnen den Tag der Ovulation.

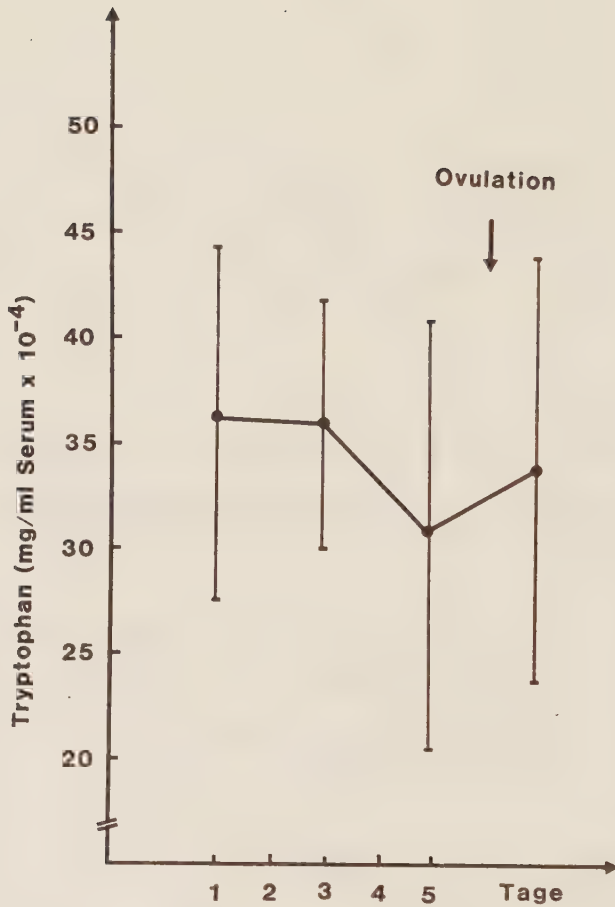


Abb. 9: Mittelwerte $\pm$ Maximal- und Minimalwert des Tryptophans im Blutserum aus den in Abbildung 8a-e dargestellten 4 Zyklen der Langzeituntersuchung. Die Mittelwerte bezeichnen die Tryptophanwerte von Proöstrus bis Metöstrus.

Tabelle 2: Mittlere Serumtryptophankonzentration von Proöstrus bis Metöstrus aus den 4 Zyklen der Langzeitungersuchung. Es sind die Mittelwerte mit Minimal- und Maximalabweichungen eingetragen.

	Mittlere Tryptophankonzentration im Serum (mg/ml x 10 ⁻⁴)
Proöstrus	36,35 $\pm$ 7,25 9,25
Proöstrus	36,00 $\pm$ 5,6 6,0
Östrus	31,00 $\pm$ 10,0 11,5
Metöstrus	33,25 $\pm$ 10,0

2. Endogener Serum-Tryptophanspiegel nach PRID-Spirale

In den Abbildungen 10 - 13 wird der endogene Tryptophanlevel bei 4 verschiedenen Kühen von Proöstrus bis Metöstrus, bei denen zur Zyklusindikation eine PRID-Spirale intravaginal appliziert wurde, dargestellt. Bis zum Tag vor der Ovulation kommt es bei allen Kühen zu einem deutlichen Abfall der Serum-Tryptophankonzentration.

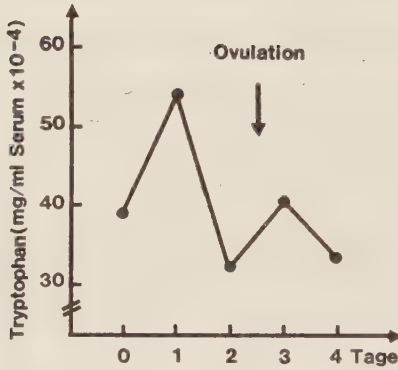


Abb. 10

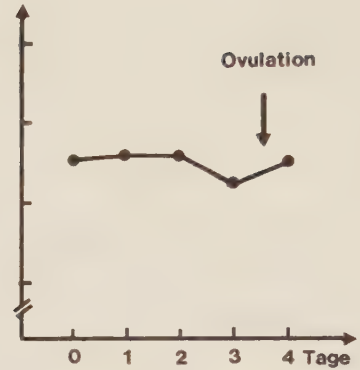


Abb. 11

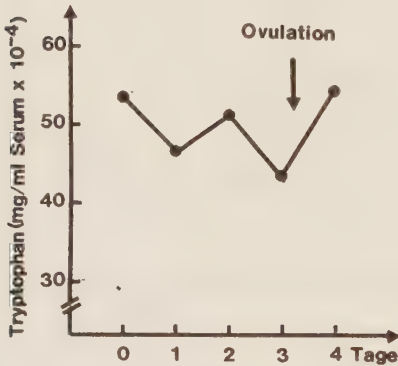


Abb. 12

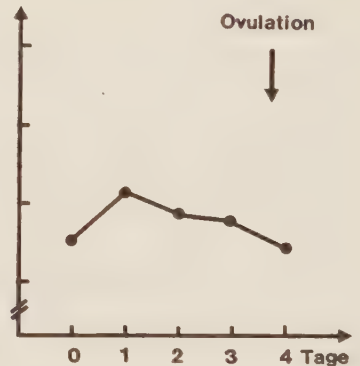


Abb. 13

Abb. 10-13: Verlauf der endogenen Tryptophankonzentration bei 4 Kühen nach Entfernung einer PRID-Spirale. Aufgetragen sind Proöstrus bis Metöstrus. Der Ovulationszeitpunkt ist mit (↓) gekennzeichnet. Die PRID-Spirale wurde am Tag 0 entnommen.

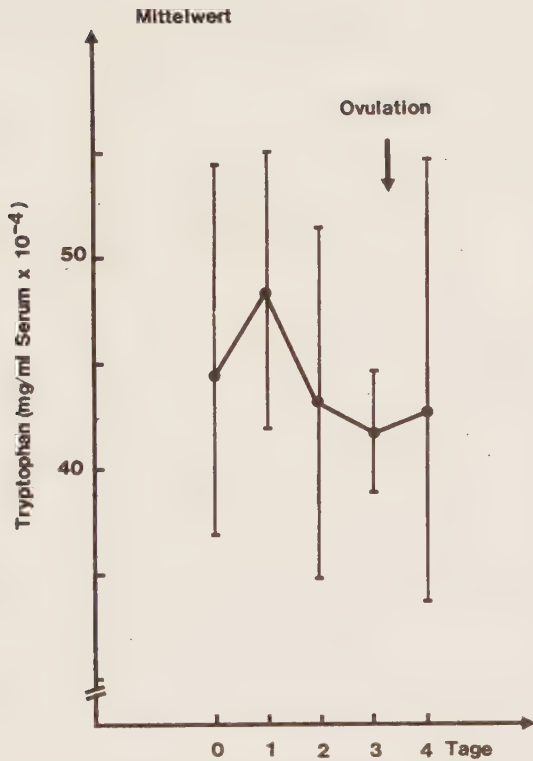


Abb. 14: Mittelwerte $\pm$ Maximal- und Minimalabweichung der endogenen Tryptophankonzentration im Blutserum von 4 verschiedenen Kühen nach Zyklusinduktion mit PRID-Spirale. Die Graphik stellt die Mittelwerte der Abbildung 10 - 13 von Proöstrus bis Metöstrus dar.

Tabelle 4: Mittlere Serumtryptophankonzentration nach Entfernung einer PRID-Spriale. Die Mittelwerte bezeichnen die Tryptophanwerte von Proöstrus bis Metöstrus von 4 Kühen nach Zyklusinduktion mit PRID-Spriale mit Maximal- bzw. Minimalwerten.

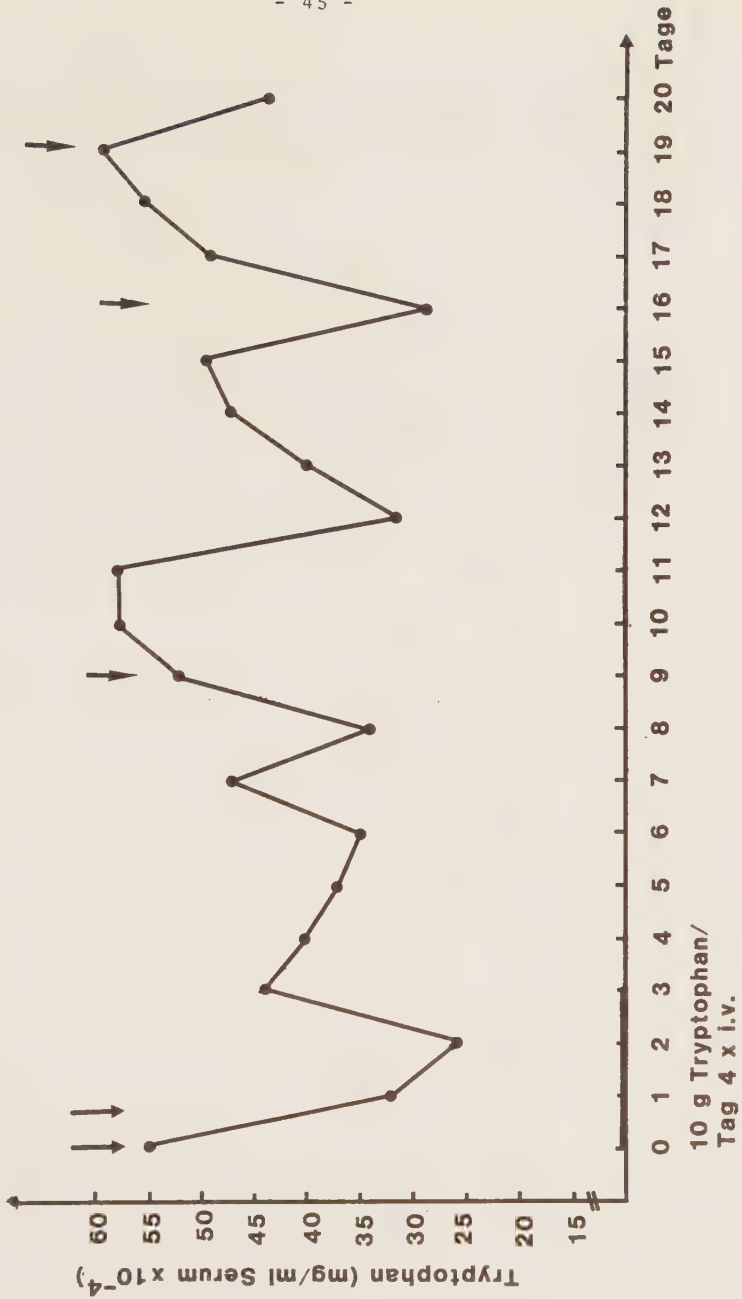
	Mittlere Tryptophankonzentration im Serum (mg/ml x 10 ⁻⁴)
Proöstrus	47,6 $\pm$ 6,9 5,85
Proöstrus	43,4 $\pm$ 8,7 9,7
Östrus	41,3 $\pm$ 1,95 2,55
Metöstrus	42,4 $\pm$ 11,85 8,65

3. Verlauf des exogen beeinflussten Serumtryptophanspiegels nach Dauerinfusion von 4 Tagen

Die Abbildung 15 gibt Verlaufskurven der Tryptophankonzentration von Serumproben eines Rindes wieder. In der Abbildung sind die nach 4maliger i.v.-L-Tryptophanapplikation (10 g L-Tryptophan/2 l physiologischer Kochsalzlösung) an 4 aufeinanderfolgenden Tagen in 24stündigen Abständen ermittelten Serumtryptophankonzentrationen einer Kuh dargestellt.

Aus der Tabelle können die Tryptophankonzentrationen in Verbindung mit den an den Ovarien erhobenen Befunden entnommen werden.

Abb. 15: Tryptophanverlaufskurve nach 4maliger Tryptophanapplikation. Tag 0 - 3 bezeichnen den Infusionszeitraum. In der Graphik sind die jeweiligen Ovarialdiagnosen eingezeichnet. Die in der Serumtryptophanverlaufskurve eingetragenen Pfeile (↓) geben die Ovarialbefunde wieder, wobei (↓) Follikel in Ausbildung und (↓) Zyste bedeutet.



Am ersten Tag des Versuchs konnte ein Follikel palpiert werden. Nach der Tryptophaninfusion bleibt der Follikel bestehen. Es konnte in den darauffolgenden Untersuchungen eine Zyste diagnostiziert werden.

Die Laborwerte weisen an den meisten Tagen eine hohe Tryptophankonzentration auf. Außerdem ist kein kontinuierlicher Anstieg oder Abfall, sondern ein ständiges Schwanken der Tryptophanwerte zwischen 28 bis 59 mg/ml $\times 10^{-4}$ zu erkennen.

4. Tryptophanspiegel nach subkutaner L-Tryptophanapplikation

Die Abbildung 16 zeigt den gesamten Verlauf der Serumtryptophankonzentration nach einmaliger s.c.-Injektion von 50 g L-Tryptophan. In der graphischen Darstellung sind neben den Serumtryptophanwerten die Ovarbefunde eingetragen.

Am zweiten Tag des Versuchs konnte ein Follikel palpiert werden. Nach der Tryptophanapplikation blieb der Follikel bestehen und es fand keine Ovulation statt. In den darauffolgenden Untersuchungen konnte das Funktionsgebilde als Zyste diagnostiziert werden.

Die im Labor ermittelten Tryptophanwerte schwanken dabei ständig zwischen $29,75 \text{ mg/ml} \times 10^{-4}$ bis $52,25 \text{ mg/ml} \times 10^{-4}$ L-Tryptophan.

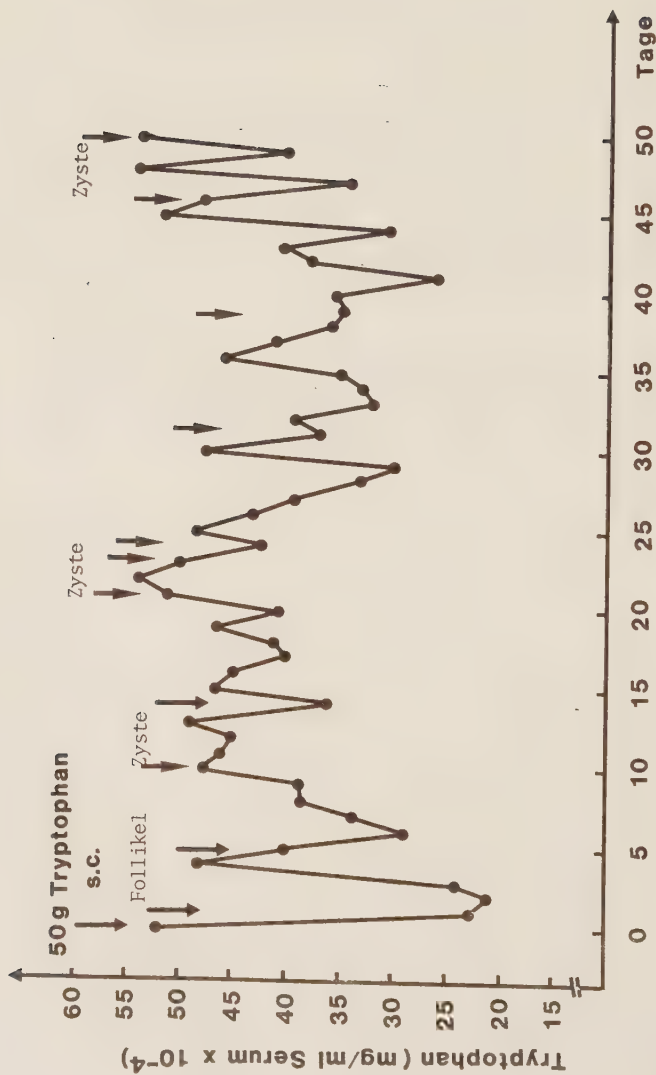


Abb. 16: Verlauf der Tryptophankonzentration nach einmaliger subkutaner Infusion von 50 g L-Tryptophan. Auf der Ordinate sind die Tryptophankonzentrationen, auf der Abszisse die Zeit eingetragen. Durch (↓) sind die Ovarbefunde wiedergegeben, wobei (↓) Follikel in Anbildung und (↓) Zyste darstellt.

5. Die klinischen Symptome bei 6 Kühen nach 2maliger Infusion
verschiedener Konzentrationen von 10 bis 60 g

L-Tryptophan

In den Abbildungen 17 - 21 sind die Ovarbefunde der Schlachtpreparate von 5 Kühen dargestellt. Zur Zyklusinduktion wurde 6 Kühen eine PRID-Spirale appliziert. Nach Spiralenentnahme wurden die Kühe 2mal mit verschiedenen Konzentrationen von 10, 10, 30, 40, 50 und 60 g L-Tryptophan behandelt. 48 Stunden nach Entfernung der PPRID-Spirale konnten bei allen Tieren schwache Brunsterscheinungen beobachtet, aber deutlich ausgebildete Follikel festgestellt werden. 19 Tage später wurden die Tiere geschlachtet, die Uteri und Ovarien von 5 Kühen wurden abgeholt und fotografiert.

Die Kuh Nr. 1 erhielt 10 g L-Tryptophan am zweiten und dritten Tag nach Entfernung der PRID-Spirale. Eine verzögerte Ovulation wurde festgestellt. Auf einem Ovar konnte ein Gelbkörper, am anderen Ovar eine Zyste festgestellt werden (Abb. 17a und 17b).

Bei der Kuh Nr. 2, die 10 g L-Tryptophan am zweiten und dritten Tag nach Entfernung der PRID-Spirale erhielt, fand keine Ovulation statt. Fünf Tage vor der Schlachtung konnte kleine beidseitige Zysten palpiert werden. Bei diesem Tier konnte kein Befund am Schlachtpreparat erhoben werden.

Kuh Nr. 3 erhielt 30 g L-Tryptophan am zweiten und dritten Tag nach Entfernung der PRID-Spirale. Bei dieser Kuh konnten mehrere Zysten und ein Gelbkörper an einem Ovar sowie mehrere Zysten am anderen Ovar diagnostiziert werden (Abb. 18a u. 18b).

Kuh Nr. 4 wurde mit 40 g L-Tryptophan am zweiten und dritten Tag nach der Entfernung der Spirale behandelt. Eine Ovulationsverzögerung konnte durch die nachfolgenden rektalen Untersuchungen ermittelt werden. Im Schlachtpräparat konnte ein Gelbkörper an einem Ovar, eine Zyste am anderen Ovar festgestellt werden (Abb. 19a u. 19b).

Bei Kuh Nr. 5, die 50 g L-Tryptophan am zweiten und dritten Tag nach Entfernung der Spirale erhielt, konnte ebenfalls durch mehrere Untersuchungen eine verzögerte Ovulation palpieren werden. Ein Ovar trägt einen Gelbkörper und mehrere Zysten, das andere Ovar trägt mehrere Zysten (Abb. 20a, 20b u. 20c).

Kuh Nr. 6 erhielt 60 g L-Tryptophan am zweiten und dritten Tag nach Entfernung der PRID-Spirale. Bei diesem Tier fand keine Ovulation statt. Der Follikel atresierte, am anderen Ovar bildete sich 13 Tage nach der Tryptophaninfusion eine Zyste (Abb. 21a u. 21b).

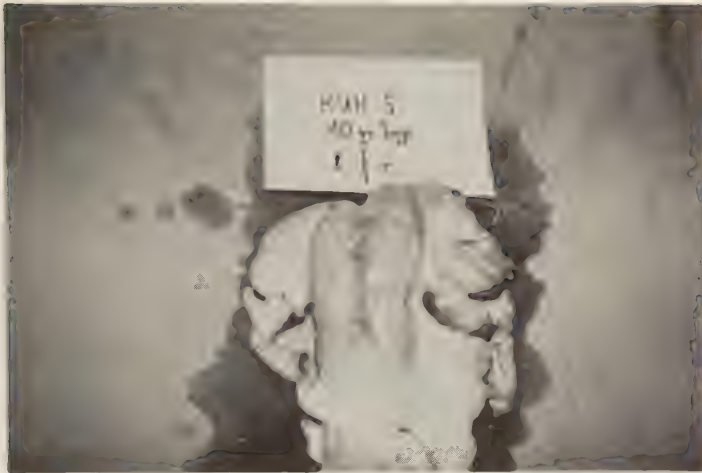


Abb. 17a: Uterus mit Ovarien der Kuh Nr. 1 nach der Behandlung mit 10 g L-Tryptophan. Das Bild zeigt einen Gelbkörper am rechten Ovar. Das linke Ovar trägt eine Zyste.



Abb. 17b: Ovarien der Kuh Nr. 1 im Schnittbild.



Abb. 18a: Uterus mit Ovarien der Kuh Nr. 3 nach der Behandlung mit 30 g L-Tryptophan. Das Bild zeigt einen Gelbkörper und mehrere Zysten am rechten Ovar, sowie mehrere Zysten am linken Ovar.



Abb. 18b: Ovarien der Kuh Nr. 3 im Schnittbild.

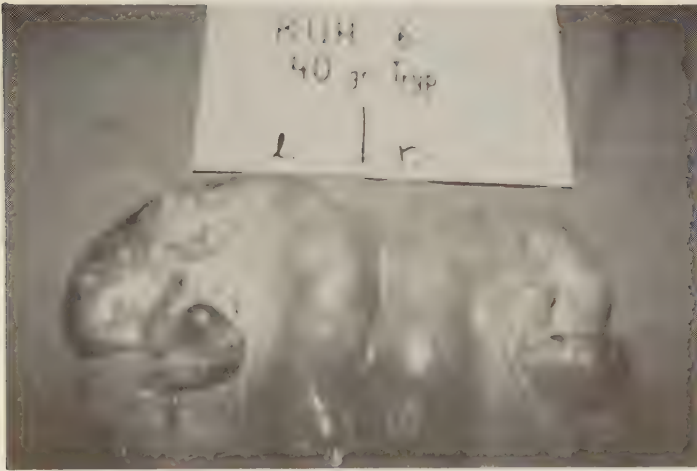


Abb. 19a: Uterus mit Ovarien der Kuh Nr. 4 nach der Tryptophanapplikation von 40 g L-Tryptophan. Das Bild zeigt einen Gelbkörper am rechten Ovar und eine Zyste am linken Ovar.



Abb. 19b: Ovarien der Kuh Nr. 4 im Schnittbild.



Abb. 20a: Uterus mit Ovarien der Kuh Nr. 5 nach der Behandlung mit 50 g L-Tryptophan. Das Bild zeigt eine großblasige und mehrere kleine Zysten und einen Gelbkörper am linken Ovar. Das rechte Ovar trägt mehrere Zysten.



Abb. 20b: Derselbe Befund der Kuh Nr. 5 in vergrößerter Aufnahme.



Abb. 20c:Ovarien der Kuh Nr. 5 im Schnittbild.

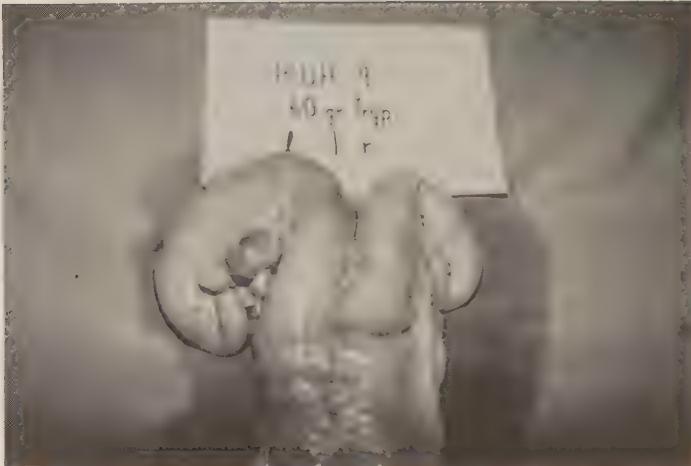


Abb. 21a: Uterus mit Ovarien der Kuh Nr. 6 nach der Behandlung mit 60 g L-Tryptophan. Das Bild zeigt Zysten am linken Ovar. Das rechte Ovar ist nicht vorhanden.

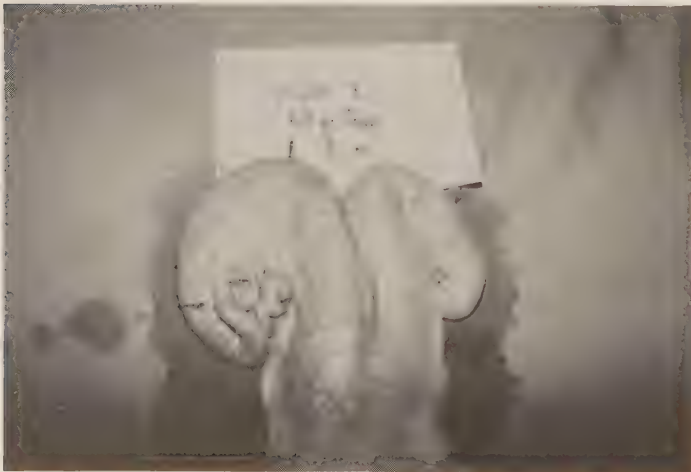


Abb. 21b: Ovarien der Kuh Nr. 6 im Schnittbild.

6. Die klinischen Symptome nach L-Tryptophanapplikation während und nach der Entfernung einer PRID-Spirale

Bei drei weiteren Kühen wurde der Tryptophaneinfluß auf das Östrusgeschehen nur durch klinische Symptome ermittelt. Ihnen wurde eine zweimalige Infusion von je 50 g L-Tryptophan verabreicht. Die erste Infusion wurde einen Tag vor Spiralenentnahme, die zweite Infusion am Tag der Spiralenentnahme gegeben. Bei allen 3 Tieren konnten Brunstsymptome beobachtet werden, die angebildeten Follikel kamen jedoch bei keiner der drei Kühe zur Ovulation.

Bei zwei der behandelten Tiere atresierten die Follikel. Im darauffolgenden Östrus blieben die angebildeten Follikel als Follikelzysten bestehen. Daraufhin kam kein weiterer Zyklus mehr zustande.

Bei der dritten Kuh wurde ebenfalls eine verzögerte Ovulation diagnostiziert. Im darauffolgenden Östrus kamen mehrere Follikel auf beiden Ovarien zur Anbildung, die jedoch kurz darauf atresierten. Anschließend kam kein weiterer Zyklus mehr zustande.

DISKUSSION

In dieser Arbeit wurde die Tryptophankonzentration im Serum des Rindes bestimmt und eine möglicherweise bestehende Beziehung dieser Aminosäure zum Fruchtbarkeitsgeschehen bei dieser Tierart untersucht.

Bei einer Kuh konnte in einer Langzeitstudie während vier regelmäßig aufeinander folgender Zyklen der endogene Tryptophanspiegel im Zusammenhang zu den klinischen Symptomen studiert werden. Dabei wurde jeweils ein deutlicher, kontinuierlicher Abfall der Tryptophanwerte von Proöstrus bis Östrus beobachtet. Die Mittelwerte der Serumtryptophankonzentration fielen dabei von $36,25 \text{ mg/ml} \times 10^{-4}$ im Proöstrus auf $31 \text{ mg/ml} \times 10^{-4}$ im Östrus ab. In Metöstrus und Diöstrus pendeln die Werte durchschnittlich zwischen $33,25 \text{ mg/ml} \times 10^{-4}$ und $36,25 \text{ mg/ml} \times 10^{-4}$.

Weiterhin wurde der endogene Tryptophangehalt im Östrusgeschehen nach Induktion mittels PRID-Spirale verfolgt. Hierbei zeigt sich dasselbe Phänomen. Die Serumtryptophanwerte fallen von $47,6 \text{ mg/ml} \times 10^{-4}$ im Proöstrus ebenfalls deutlich auf $41,3 \text{ mg/ml} \times 10^{-4}$ im Östrus ab. Der Abfall ist in beiden Untersuchungen im selben Zeitraum deutlich und übereinstimmend.

Dieses Zwischenergebnis führt zur Folgerung, daß zur Ovulation möglicherweise entweder ein niedriger Tryptophanspiegel nötig ist, damit die LH-Sekretion stattfinden kann, oder

ein schneller Tryptophan- und Serotoninabfall, der miteinander korreliert ist (PAUL et al., 1983), impulsgebend für gonadotrope Hormonsekretion ist.

Nachdem der endogene Tryptophanspiegel zyklusabhängige Unterschiede aufwies, wurde die Frage aktuell, wie weit das Östrusgeschehen durch Tryptophanapplikation beeinflussbar ist.

Daraufhin wurde eine Kuh, bei der durch rektale Untersuchung eindeutig ein Follikel in Ausbildung nachweisbar war, mit 40 g (4×10 g) Tryptophan infundiert. Der anschließende klinische Befund ergab, daß der Follikel nicht zur Ovulation kam. Im weiteren Verlauf hatte sich eine großblasige Zyste gebildet, die über den gesamten Versuchszeitraum erhalten blieb. Die parallel durchgeführte Tryptophanbestimmung ergab Serumwerte bis zu $59 \text{ mg/ml} \times 10^{-4}$. Hier scheint ein möglicher Zusammenhang zwischen Tryptophankonzentration und Ovulationsstörung bzw. Zystenbildung zu bestehen.

Zur Unterstützung dieses Ergebnisses und zur Abklärung der Applikationsweise wurden einer weiteren Kuh im frühen Proöstrus 50 g L-Tryptophan s.c. injiziert. Auch hierbei konnte die Serumtryptophankonzentration auf $54,25 \text{ mg/ml} \times 10^{-4}$ angehoben werden. Klinisch war wiederum keine Ovulation, sondern Zystenbildung nachweisbar. Diese Ergebnisse lassen sich mit Literaturhinweisen verknüpfen, daß einerseits die Gabe von Vorstufen einen Anstieg seiner Metaboliten zur Folge hat (WURTMAN, 1981) und andererseits diese auch biologisch wirksam sind. In diesem Fall kann ein hoher Sero-

toninspiegel erreicht werden, der einen antioovulatorischen Effekt bewirkt.

Die Applikationsart scheint eine untergeordnete Rolle zu spielen. Einen entscheidenden Einfluß hat den Ergebnissen nach der Applikationszeitpunkt.

Nach Zyklusinduktion mittels PRID-Spirale wurde in einem Versuchsansatz die Tryptophangabe erst zwei Tage nach Spiralenentnahme durchgeführt. Hierbei konnten anschließend wiederum hohe Tryptophanserumwerte mit $57 \text{ mg/ml} \times 10^{-4}$ gemessen werden. Eine Ovulation der bereits angebildeten Follikel konnte zwar verzögert, jedoch nicht verhindert werden. Daraus muß gefolgert werden, daß der antioovulatorische LH-Peak zum Zeitpunkt der Tryptophanapplikation größtenteils schon erreicht war. Der anschließend aufkommende hohe Tryptophan- und somit auch Serotoninspiegel kann dann den LH-Spiegel möglicherweise nicht mehr senken, sondern nur noch die weitere LH-Ausschüttung bremsen oder verhindern. Dies führt zur verzögerten Ovulation mit anschließender Gelbkörperbildung. Aus den Ergebnissen in Abbildung 17 - 22 dargestellt, kann dieser Schluß gezogen werden. Dies wird im letzten Versuchsabschnitt untermauert. Hier wurde die Tryptophanapplikation bereits am Tag vor Spiralenentnahme durchgeführt. Bei keiner der 3 Kühe ovulierten die angebildeten Follikel. In diesem Fall konnte offensichtlich die LH-Sekretion rechtzeitig gehemmt werden. In Übereinstimmung mit ESKIN (1984), der eine hohe Serotoninsynthese für den Zyklusverlust bei Frauen verantwortlich macht, ergaben die

Befunde dieser Tiere eine Atresie der durch die PRID-Spirale induzierten Follikel und im weiteren Verlauf einen Verlust des Zyklusgeschehens.

Weiterhin geht aus den in Abbildung 17 - 22 dargestellten Ergebnissen hervor, daß sich eine Dosiserhöhung von 10 g auf 60 g L-Tryptophan pro Tier quantitativ auf die Zystenbildung auswirkt. Diese Ergebnisse zeigen, daß L-Tryptophan die LH-Sekretion vermindert bzw. hemmt, je nachdem zu welchem Zeitpunkt, ein hoher Serotoninspiegel metabolisch erreicht wird. Eine verminderte LH-Sekretion führt nach GRUNERT (1982) zur Atresie.

Außerdem wird neben der LH-Sekretion auch die FSH-Sekretion zumindest bei hohen Tryptophandosen gehemmt, da die Tiere anschließend azyklisch wurden.

In dieser Arbeit konnte somit gezeigt werden, daß die Aminosäure L-Tryptophan Einfluß auf das Zyklusgeschehen des Rindes hat. Eine hohe Serumtryptophankonzentration bzw. eine exogen zugeführte Tryptophanmenge verhindert die Ovulation, führt zur Zystenbildung und hemmt das Zyklusgeschehen.

Ob der Einfluß des Tryptophans auf der Hemmung der GnRH-Sekretion beruht, wie es FRIEDERMAN (1981) bei der Ratte und FRANCIZER et al. (1975) beim Kaninchen nach Serotoninapplikation festgestellt hatten, oder ob er auf Hemmung der FSH und LH-Sekretion zurückzuführen ist, wie von LONGE-NEKER (1971) nach Melatoningabe feststellte, konnte aus dieser Versuchsanordnung nicht geklärt werden.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei Rindern wurde die Aminosäure Tryptophan im Serum bestimmt und die Beziehung dieser Aminosäure zum Zyklusgeschehen untersucht.

Der endogene Serumtryptophanspiegel wurde in einer Langzeitstudie bei normal verlaufendem Zyklusgeschehen und nach Zyklusinduktion durch PRID-Spirale ermittelt. Dabei konnte ein deutlicher, kontinuierlicher Abfall des Serumtryptophans von Proöstrus bis Östrus festgestellt werden.

Durch Tryptophanapplikation ist das Zyklusgeschehen beeinflussbar.

Die Tryptophangabe im frühen Proöstrus verhindert die Ovulation sowohl bei selbständig ablaufendem Zyklus, als auch bei induziertem Zyklus mittels PRID-Spirale. In diesem Fall werden hohe pendelnde Serumtryptophanwerte gemessen. Der Applikationszeitpunkt ist hierbei ein entscheidender Faktor.

Dosisabhängig kommt es dabei zur Zystenbildung oder Atresie der angebildeten Follikel. In den nächsten Zyklen wird entweder Zystenbildung oder Azyklie beobachtet.

Als Ursache dieser Zusammenhänge wird eine erhöhte Serotoninsynthese und Freisetzung für die Hemmung der GnRH-Freisetzung bzw. FSH- und LH-Freisetzung diskutiert.

SUMMARY

Determination of the Blood Serum Tryptophan in the Cow.

The Relation between this Amino Acid and the Estrous Cycle.

The level of the amino acid tryptophan in the blood serum of the cow was determined and their relation to the estrous cycle was examined.

The endogenous serum tryptophan levels were first determined in a normal occurring estrous cycle and then in an induced cycle by using a progesteron intravaginal device (PRID). From proestrous to estrous, the results showed a clear continously dropping serum tryptophan level. Therefore it appears, that the estrous cycle can be influenced by tryptophan application.

During early proestrous an application of tryptophan prevents the estrous even after application of PRID. In such case, high changing values of serum tryptophan levels were measured. Therefore the right moment of the application of tryptophan seems to be an important factor.

Depending on the dosage, the follicle undergoes either into cystic degeneration or artetic involution. During the following estrous cycle, a cyst formation or the complete absence of a cycle could be observed.

An explanation for these results can be a stumulation of serotonin synthesis or inhibition of Gn-RH-release, respectively FSH- and LH-release.

LITERATURVERZEICHNIS

- AGROWAL, H.C., J.M. DAVIS und W.A. HIMWICH (1966): Postnatal changes in free amino acid pool of the rat brain. J. Neurochem. 13, 607-615
- AXELROD, J. und H. WEISSBACH (1960): Enzymatic o-methylation of N-acetylserotonin to melatonin. Science 131, 1312
- BERDE, B., W. DOEPFNER und A. CERLETTI (1960): Über die Wirkungsdauer einiger Serotoninagonisten. Helv. physiol. pharmacol. Acta 18, 537-544
- BOTTERI, A., H. ARNE und S. LARS (1984): Peridoxalphosphate, tryptophan and tyrosin in blood and cerebrospinal fluid in elderly patients. Upsala J. Med. Sci. 89, 279-284
- BROWN, P.S. (1966): The effect of resperin, 5-hydroxytryptamin and other drugs induced ovulation in immature mice. Endocrinology 35, 161-168
- BROWN, P.S. (1967): The effect of 5-hydroxytryptamin and two of its antagonists on ovulation of mouse. J. Endocrin. 37, 327-333
- BUDDECKE, E. (1980): Grundriß der Biochemie. 6. neubearb. Aufl., S. 82-88, Walter de Gruyter & Co., Berlin

- CARLSSON, A. und M. LINDQVIST (1978): Dependence of 5-HT and catecholamine synthesis on precursor amino acid level in rat brain.
Naunyn Schmiedeberg's Arch. pharmacol. 303, 157-164
- CHAMBERS, J.W. und G.M. BROWN (1976): Neurotransmitter regulation of growth hormone and ACTH in the rhesus monkey: effect of biogenic amines.
Endocrinology 98, 420-428
- CHIHARA, k., Y. KATO, S. MATSURA und H. IMURA (1976): Suppression by cyprohepatidine of human growth hormone and cortisol secretion during sleep.
J. clin. Invest. 57, 1393-1404
- CLEMENS, J.A., D.R. BENNETT und R.W. FULLER (1980): The effect of a tryptophan-free diet on prolactin and corticosteron release by serotonergic stimuli.
Horm. Metab. Res. 12, 35-38
- COOPER, R. (1984): Aging and serotonergic function: Causes and consequences?
Neurobiology of Aging 5, 144-145
- CURAZON, G., M. JOSEPH, P.J. KNOTT (1972): Effect of immobilization and food deprivation in rat brain tryptophan metabolism.
J. Neurochem. 19, 1967-1974
- CURAZON, G., B.D. KANTAMANCNI, J.C. FERNADO, M.S. WOOD und J.B. CAVANAUGH (1975): Effect of chronic portocaval-anastomosis on brain tryptophan, tyrosin and 5-hydroxytryptamin.
J. Neurochem. 24, 1065-1070

DALLMAN, P.R. und R.A. SPIRITO (1972): Brain response protein under nutrition mechanism of preferential protein retention.

J. clin Invest. 51, 2175-2180

DANIEL, P.M., E.R. LOVE und O.E. PRATT (1975): Hypothyroidism and amino acid entry into brain and muscle.

Lancet 2, 872

DANIS, J.N., A. CARLSSON, A. MC MILLAN und B.K. SIESJÖ (1973): Brain tryptophan hydroxylation: Dependence on arterial oxygenation.

Science 18, 72-74

ESKIN, B. (1984): Clinical consideration of Age-related changes in serotonin and norepinephrine metabolism on reproductive function.

Neurobiology of Aging 5, 151-152

FERNSTROM, J.D. und R.J. WURTMAN (1971a): Brain Serotonin content: Physiological dependence on plasma tryptophan level.

Science 173, 149-151

FERNSTROM, J.D. und R.J. WURTMAN (1972): Elevation of plasma tryptophan by insulin in rat.

Metabolism 21, 337-342

FERNSTROM, J.D. und R.J. WURTMAN (1973): Correlation between brain tryptophan and plasma neutral amino acid level following food consumption in rats.

Life Sci. 13, 517-524

- FORTH, W., D. HENSCHLER und W. RUMMEL (1980): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.
3. Aufl., S. 149-152, Bibliographisches Institut
Wissenschaftsverlag
- FRANCINE, D. und T.L. SOURKES (1977): Regional transport
of tryptophan in rat brain.
J. Neurochem. 28, 951-959
- FRANCISZER, P., B. SKUBISZWSKI und E. DOMANSKI (1975): The
effect of indolamines (serotonin and melatonin)
on induction of ovulation in rabbits.
Acta physiol. pol. 26, 395-398
- FRIEDERMAN, D. (1981): Veterinärmedizinische Endocrinologie.
2. Aufl. S. 159-162, VEB Gustav Fischer Verlag,
Jena
- FRIMMER, M. (1969): Pharmakologie und Toxikologie
S. 146-148, Schattauer Verlag, Stuttgart
- GEORG, A.S. (1977): The role of serotonin and dopamin in
hypothalamic pituitary function.
Clin. Endocr. 7, 325-341
- GLASS, A.R., M. SCHAAF und R.C. DIMOND (1979): Absent growth
hormon response to L-tryptohan in acromegaly.
J. clin. Endocrinol. Metab. 48, 664-666
- GRIFFIN, J.L. und R.D. RANDELL (1978): Reproductive studies of
Brahman cattle. II. Luteinizing hormone patterns
ovariectomized Brahman and Hereford cows before and
after injection of gonadotropin releasing hormone.
Therogenology 9, 437-446

- GRUNERT, E. und M. BERCHTOLD (1982): Fertilitätsstörungen beim weiblichen Rind.
Unter Mitarb. von Dirk Ahlero, Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg
- HYYPPIÄ, M.T., S. FALCK, J. GRAEVERT, O. KYTOEMÄEKI, I. RAUTAKORPI und E. SYVAELÄHTI (1976): L-tryptophan administration in man: Effect on gonadotropin, growth hormon, cortisol secretion and sexual motivation.
Monogr. neural Sci. 3, 102-108
- HYYPPIÄ, M.T., T. JOLMA; J. LIIRA, V. LÄNGVIK und O. KYTÖMÄKI (1979): L-Tryptophan treatment and the episodic secretion of pituitary hormones and cortisol.
Psychoneuroendocrinology 4, 29-35
- IMURA, H., Y. NAKAI und T. YOSHIMI (1973): Effect of 5-hydroxy-tryptophan (5 HTP) on growth hormon, adrenocorticotrophic hormon in man.
J. clin. Endocrin. Metab. 36, 204-206
- JEFFERSON, L.S., C.M. SCHWORER und E.L. TOLMAN (1975): Growth hormone stimulation of amino acid transport and utilization by the perfused rat liver.
J. Biol. chem. 250, 197-204
- KAMBERI, I.A., R.S. MICAL und J.C. PORRT (1970): Effect of anterior pituitary perfusion and intraventricular injection of catecholamines and indolamines on LH-release.
Endocrinology 87, 1-12

- KINSON, G.A. und C. CHINGLTU (1973): Testicular responses to melatonin and serotonin implanted peripherally in immature rats.
Life Sci. 12, 173-184
- KLEIN, D.C., J.L. WALLER und R.Y. MOORE (1971): Melatonin metabolism: neural regulation of pineal secretion N-acetyltransferase activity.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 68, 3107
- KNOTT, P.J. und G. CURAZON (1972): Free tryptophan in plasma and brain tryptophan metabolism.
Nature 239, 452-454
- KOLB, E. und H. GUENTER (1971): Ernährungsphysiologie der Landwirtschaftlichen Nutztiere.
VEB Gustav Fischer Verlag, Jena, S. 128-130 u. 365-370
- KOLB, E. (1980): Biochemie und pathologische Chemie der Haustiere, S. 279-291, Hirzel-Verlag, Leipzig
- KRULICH, L., E. VIJAYAN, A. GIACHTTI, M.A. MAYFIELD und S.M. MCCANN (1979): On the role of serotonergic system in the regulation of the secretion of T.S.H. and prolactin: Effect of Quipazin and 5-hydroxytryptamin (5 HT) in the male rat.
Endocrinology, 105, 276-283
- KUSCHINSKY, G. und H. LUELLMAN (1974): Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie.
6. Aufl., S. 42-43, Georg Thieme Verlag, Stuttgart

- LEONARDELLI, J., M. DUBOIS und P. POULATN (1974): Effect of exogenous serotonin on LHRH-secretion neuron in the Guinea pig hypothalamus are involved by immunofluorescence.
Neuroendocrinology 15, 64-72
- LONGENECKER, D.E. und D.G. GALLO (1971): Inhibition of PMSG-induced ovulation immature rats by melatonin.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 137, 623
- LOVENBERG, W., E. JEQUIER und A. SJOERDSMA (1968): Tryptophan-hydroxylation in mammalian system.
Adv. pharmacol. 6a, 21-36
- LYTEL, L.D., R.B. MESSING; L. FISCHER und L. PHEBUS (1975): Effect of longterm corn consumption on brain secretion and the response to electric schock.
Science 190, 692-694
- MADRAS, B.K., E.L. COHEN, J.D. FERNSTROM, F. LARIV, H.N. MUNRO und R.J. WURTMAN (1973): Dietary carbohydrate increase brain tryptophan and decrease free plasma tryptohan.
Nature 244, 34-35
- MARIAN, R.W., A.L. LAWREWCE und R.L. HAZELWOOD (1975): Amino acid transport by the rat uterus during the estrous cycle and pregnancy.
Biology of Reproduction 12, 383, 388
- Mc MENAM, R.H. und J.L. ONCLEY (1978): The specific binding of L-tryptophan to serumalbumin.
J. Biol. chem. 233, 1436-1447

- MEYER, D.C. (1978): Hypothalamic and raphe serotonergic system
in ovulation control.
Endocrinology 103, 1067-1074
- MICHELE, O.C., G.B. PICOTTI, E. GENOVSE und P. MANTEGAZZA
(1977): Stimulatory effect of maiz diet on sexual
behavior of male rats.
Life Sci. 20, 159-164
- MIYACHI, Y., R.S. MECKLENBURG und M.B. LIPSETT (1973): In
vitro studies of pituitary-median emience unit.
Endocrinology 93, 492-496
- MODIG, K. (1975): The relation between the concentration
of tryptophan and 5-Hydroxyindolacetic acid in
the rat brain and cerebrospinalfluid.
J. Neurochem. 25, 351-352
- MONDRAGON, M., H.A. GRAUERICK, T.A. MOLLET und R. GELMORE
(1984): Influence of serotonin (5 HT) on secretory
patterns in ovariectomized cow.
J. Dairy Sci. 67, 157-158
- MONICA, H. und M.H. LADER (1975): The acute effect of oral
tryptophan in human subjects.
J. clin. pharmac. 2, 165-172
- MUELLER, G.P., C.P. TWOHY, H.T. CHEN und J.P. ADVIS (1976):
Effect of L-tryptophan and restraint stress on
hypothalamic and brain turnover and pituitary
TSH and prolactin release in rat.
Life Sci. 18, 715-724

- MUNRO, O.H., J.D. FERNSTROM und R.J. WURTMAN (1975): Insulin, plasma amino acid influence and hepatic coma.
Lancet, 29, 1722-1723
- NECKRES, L.M., G. BIGGIO, E. MOJA und J.L. MERK (1977): Modulation of brain tryptophan hydroxylase activity by brain tryptophan content.
J. pharmacol. exp. Ther. 201, 110-116
- OKADA, F., Y. SAITO, T. FUJIEDA und I. YAMASHITA (1972): Monamine changes in the brain rats injected with L-5-hydroxytryptophan.
Nature 228, 355-356
- O'STEEN, W.K. (1964): Serotonin suppression of luteinization in gonadotropin treated immature rats.
Endocrinology 74, 885-888
- PAUL, E.S. und P.S. TIMERAS (1983): Low tryptophan diets delay reproductive aging.
Mechan. Aging u. Develop. 23, 245-252
- PENN, P.E. und W.J. McBRIDE (1977): The effect of injection of D-L-5-hydroxytryptophans on the efflux of endogenous secretion and 5-hydroxyindolacetic acid from asynaptosomal fraction.
J. Neurochem. 28, 765-769
- PORTER, J.G., R.S. MICAL und O.M. CRAMER (1971): Effect of serotonin and other indol on the release of LH, FSH and prolactin.
Gynecol. Invest. 21, 13-22

- PUESCHONER, A. und O. SIMON (1983): Grundlagen der Tierernährung.
3. Aufl., S. 13-19, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart
- QUAY, W.B. (1963): Circadian rhythm in rat pineal secretion
and its modification by estrous cycle and photoperiod.
Geng. Comp. Endocrinol. 3, 473
- ROBERTS, S.M., J.M. SCHONMÜLLER und S.P. AROTA (1980): Adre-
nocorticotropin release by tryptophan in man.
J. clin. Endocrin. Metab. 50, 360-363
- SCHENCK, M. und E. KOLL (1971): Grundriß der physiologischen
Chemie.
6. Aufl., S. 71, Gustav Fischer Verlag, Jena
- SETA, K., H. SERSHEN und A. LAJTHA (1972): Cerebral amino
acid take in vivo in newborn mice.
Brain Research 47, 415-425
- SMYTHE, G.A., P. COMPTON und L. LAZARUS (1973): The biogenic
amin control of corticosteroid secretion.
Proceeding 16 Annual Meeting, Endocrin society
of Austria 16, 12
- SOURKES, T.L. (1972): Influence of specific nutritents on
catecholamin synthese and metabolism.
Pharmacol. Rev. 24, 349-359
- SOURKES, T.L. und K. MISSALA (1976): Nutritional requirements
for amin metabolism in vitro.
In: Monoaminoxidase and its inhibition.
Ciba Foundation Symposium 39, 83-96, North Holland,
Amsterdam

- SYMES, A.L., K. MISSA und T.L. SOURKES (1970): Iron and riboflavin dependent metabolism of menamines in the rat in vivo.
Science 174, 153-155
- TRICKLEBANK, M.D., F.J. PICKARD und J. DOBBING (1977): Tryptophan and 5-hydroxytryptamin metabolism in immature rat brain during recovery from asphyxia.
J. Neurochem. 28, 641-644
- WALTER, G., G. BIGGIO und G.L. GESSA (1977): Homosexual mounting behavior induced in mal rats and rabbits by a tryptophan-free diet.
Life Sci. 21, 379-384
- WILSON; J.M., A.H. MEIER (1983): Tryptophan feeding induces sensitivity to a short daylength in photorefractory hamsters.
Neuroendocrinology 36, 59-62
- WOJCIK, W.J., C. FORMAL und M. RADULOVACKI (1980): Effect of tryptophan on sleep in the rat.
Neuropharmacology 19, 163-167
- WOOLF, F.P.D. und L. LEE (1977): Effect of the serotonin precursor tryptophan on pituitary hormon secretion.
J. clin. endocrinol. Metab. 45, 123-133
- WURTMAN, R.J. und J.D. FERNSTROM (1976): Control of brain neurotransmitter synthesis by precursor activity and nutritional state.
Biochem. pharmacol. 25, 1691-1696

- WURTMAN, J.R., F. HEFTI und E. MELAM (1981): Precursor control of neurotransmitter synthesis.
Pharmacol. Rev. 32, 315-335
- WURTMAN, R.J. (1982): Nährstoffe, die Gehirnfunktionen fördern.
In: Scientific American, 4/82, Spektrum der Wissenschaft 6/82, 88-101
- ZOLMAN, J., M. CONNEY und H.D. HAFS (1972): Gonadotropin releasing hormon: Bovine LH release.
J. Amin. Sci. 35, 258

LEBENS LAUF

Name : Mohamed Touny

geboren : 11.3.1954 in Samalout-Minia, Ägypten

Eltern : Mohamed Kalaf Touny und Ratiba Mohamed
Sayed

1960 - 1966 : Besuch der Grundschule in Samalout-
Minia

1966 - 1969 : Besuch der Mittelschule in Samalout-
Minia

1969 - 1972 : Besuch der Oberschule (Secondary
school) in Samalout-Minia

1972 - 1977 : Studium der Veterinärmedizin an der
Universität Assiut

1978 - 1979 : Wehrdienst

1979 - 1981 : Tätigkeit als praktischer Tierarzt

1981 - 1982 : Besuch des Deutschkurses für Ausländer
an der Universität in Köln

Ab November 1983 : Gast am Lehrstuhl für Physiologie
und Pathologie der Fortpflanzung,
insbesondere Gynäkologie und Geburts-
hilfe der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München zur Anfertigung
der vorgelegten Dissertation.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. M. Rüsse für die Überlassung des Themas und seine jederzeit gewährte Unterstützung und Beratung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Ebenso gilt mein besonderer Dank Herrn Dr. J. Hammerl für seine Hilfestellung bei der Durchführung und Fertigstellung dieser Arbeit.

Ferner möchte ich allen Mitarbeitern der Gynäkologischen und Ambulatorischen Tierklinik der Universität München, sowie Frau M. Scheidter für die gewährte Hilfe herzlich danken.

